

Thrombosis and Haemostasis

International Journal for Vascular Biology and Medicine

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

*Ponencias y
Comunicaciones*

*Sociedad Española
de Trombosis y
Hemostasia*

*Sevilla,
26-28 de octubre de 2023*

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



ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º

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

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

Imprint

© 2023. 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

Dr. José Antonio Pérez Simón
Dr. Ramiro Núñez Vázquez

Vocales de la SEHH

Dra. María José Aguado Romero
Dra. Teresa Caballero Velázquez
Dra. Carmen Couto Caro
Dr. José Falantes González
Dr. José González Campos
Dra. Margarita Jiménez Jambrina
Dra. Isabel Montero Cuadrado
Dra. M.^a Eva Mingot Castellano
Dra. Rosario Morales Camacho
Dr. Salvador Payán Pernía
Dr. José Antonio Pérez Simón
Dra. Alicia Rodríguez Fernández

Vocales de la SETH

Dra. Cristina Calderón Cabrera
Dr. Ramiro Núñez Vázquez
Dra. Begoña Pedrote Amador
Dr. Javier Rodríguez Martorell

Comité Científico de la SEHH

Presidente

Dr. Jesús F. San Miguel Izquierdo

Vocales

Dr. Marcos González Díaz
(coordinador del programa educacional)
Dra. Leonor Arenillas Rocha
Dra. Virginia Callao Molina
Dr. Rafael Andrés del Orbe Barreto
Dra. Fátima de La Cruz Vicente
Dr. Jordi Esteve Reyner
Dr. José Valentín García Gutiérrez
Dra. Marta Morado Arias
Dr. Enrique M. Ocio San Miguel
Dra. Ana Margarita Redondo Izal
Dr. José Juan Rifón Roca
Dra. María Rozman Jurado
Dra. Anna Sureda Balari
Dra. Blanca Xicoy Cirici

Comité Científico de la SETH

Presidente

Dr. Santiago Bonanad Boix

Vocales

Dra. Pilar Medina Badenes
(coordinadora del programa educacional)
Dra. Ana Cid Haro
Dr. Vicente Cortina Giner
Dra. Olga Gavín Sebastián
Dra. Laura Gutiérrez Gutiérrez
Dr. Joan Carles Reverter Calatayud

Índice SETH

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

COMUNICACIONES SIMPOSIO.....	1
SESIÓN PLENARIA	29
COMUNICACIONES ORALES	39
• Plaquetas / biología vascular.....	41
• Coagulopatías congénitas	58
• Conceptos básicos en hemostasia	79
• Métodos de diagnóstico y marcadores.....	84
• Trombosis	91
• Tratamientos antitrombóticos	111
PÓSTERES.....	123
• Coagulopatías congénitas	125
• Conceptos básicos en hemostasia	141
• Diátesis hemorrágica.....	143
• Métodos de diagnóstico y marcadores.....	155
• Miscelánea	169
• Plaquetas / biología vascular.....	180
• Tratamientos antitrombóticos	197
• Trombosis	213
PUBLICACIONES.....	235
• Coagulopatías congénitas	237
• Conceptos básicos en hemostasia	239
• Diátesis hemorrágica.....	240
• Métodos de diagnóstico y marcadores.....	241
• Miscelánea	243
• Plaquetas / biología vascular.....	244
• Tratamientos antitrombóticos	244
• Trombosis	245

Comunicaciones Simposio

SEHH - LEUCEMIAS AGUDAS

CS-001. Estratificación en grupos de riesgo en función de la expresión de CD123, CD90 y CD45 en las *stem cells* al diagnóstico en pacientes con LMA

Teresa Caballero-Velázquez²; Olga Pérez-López²; Marta Reinoso-Segura¹; Beatriz Martín-Herreros³; Reyes Jiménez-León¹; Eduardo Rodríguez-Arbolí¹; María Solé-Rodríguez⁴; Concepción Prats-Martín¹; José González-Campos¹; Noelia González-Carrasco⁵; Clara García-Calderón¹; Rosario María Morales-Camacho¹; María Teresa Vargas-Montero¹; Amparo Sempere Talens⁶; José Antonio Pérez-Simón¹

¹Departamento de Hematología. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital Universitario Virgen del Rocío del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla. ²Hospital Universitario de Jerez. Jerez de la Frontera, Cádiz. ³Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Grupo de Investigación en Hematología. Valencia. ⁴Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva. ⁵Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ⁶Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: En la leucemia mieloblástica aguda (LMA) el estudio genético/molecular y la respuesta al tratamiento según la enfermedad residual medible (ERM) por citometría de flujo o PCR nos permite estratificar a los pacientes en subgrupos pronósticos (ELN2022). Sin embargo, un número no despreciable de pacientes con ERM negativa recaen, por lo que necesitamos nuevos parámetros que nos permitan clasificar mejor. Las células stem (SC) CD34+ CD38- están presentes en una gran mayoría de pacientes al diagnóstico y se especula que albergan las SC leucémicas (LSC) responsables de la resistencia. Sin embargo, la diferenciación de su contrapartida normal no está clara, postulándose CD123, CLEC12A o CD45RA entre otros marcadores para su identificación.

Objetivos: Evaluar el valor pronóstico de la expresión de dichos marcadores en las SC al diagnóstico de pacientes con LMA.

Material y métodos: Se incluyeron 136 pacientes con LMA candidatos a tratamiento intensivo entre 2013 y 2021. Se analizó la presencia de SC y la existencia de un fenotipo diferente de lo normal (Dfn) definido como CD45+ infra-expresado, CD123 sobre-expresado, CD90+ y/o CLEC12A+. Para ello, se utilizó la combinación de anticuerpos: CD34, CD117, CD44, HLA-DR, CD38, CD123, CD90 Y CLL-1, así como el tubo ALOT y los 6 primeros tubos de LMA según recomendaciones Euroflow. Las muestras se adquirieron en un citómetro FACS-Canto II y se empleó el programa Infinicyt para el análisis. El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS 26.0, considerando como eventos no la respuesta muerte o recaída y una significación $p < 0.05$.

Resultados: 53.9 % de los pacientes fueron mujeres con una mediana de edad de 54 años (0-75). Ciento veintiocho de los 136 pacientes llegaron a recibir el tratamiento intensivo. De estos, 107 (83.6 %) presentaban SC, distribuyéndose según ELN en 29/38 (76.3 %) casos de riesgo favorable, 34/42 (81 %) intermedio y 42/46 (91.3 %) desfavorable ($p = 0.16$). No se observaron diferencias en la respuesta (RC ERM negativa) en función de la presencia o no SC. La supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia global (SG) fue de 29.4 % y 37 % a los 5 años. 96 de 128 pacientes tenían blastos CD34 positivos. De ellos, la SLE y SG a los 5 años entre los que alcanzaron RC fue de 83 % y 84.6 % en pacientes con ≤ 0.02 % de SC frente a 42.8 % y 49.1 % en pacientes con > 0.02 % ($p = 0.023$ y $p = 0.05$ respectivamente). No se encontraron diferencias en los pacientes con blastos CD34neg. En la caracterización de las SC destacó: solo 8/107 (7.5 %) tenían expresión de CLEC12, 89 (83.2 %) infra-expresaban HLADR, 37 (34.6 %) infra-expresaban CD45 y 20 (18.7 %) sobre-expresaban CD123. De todos, la combinación CD123, CD45 y CD90 nos permitió clasificar a los pacientes en tres subgrupos (A sin alteraciones, B con 1 marcador aberrante y C dos o más marcadores aberrantes) con las siguientes SLE y SG a los dos años en pacientes con blastos CD34+: 53.3 % y 56.3 % para A, 28.9 % y 43.5 % para B y 14.3 % y 14.3 % para C ($p = 0.009$ y $p = 0.001$, respectivamente) (Fig. 1A). SG de los pacientes con blastos CD34+ y B. SG en pacientes en RC). En la tabla 1 (ver página siguiente) se resumen las características de estos tres grupos.

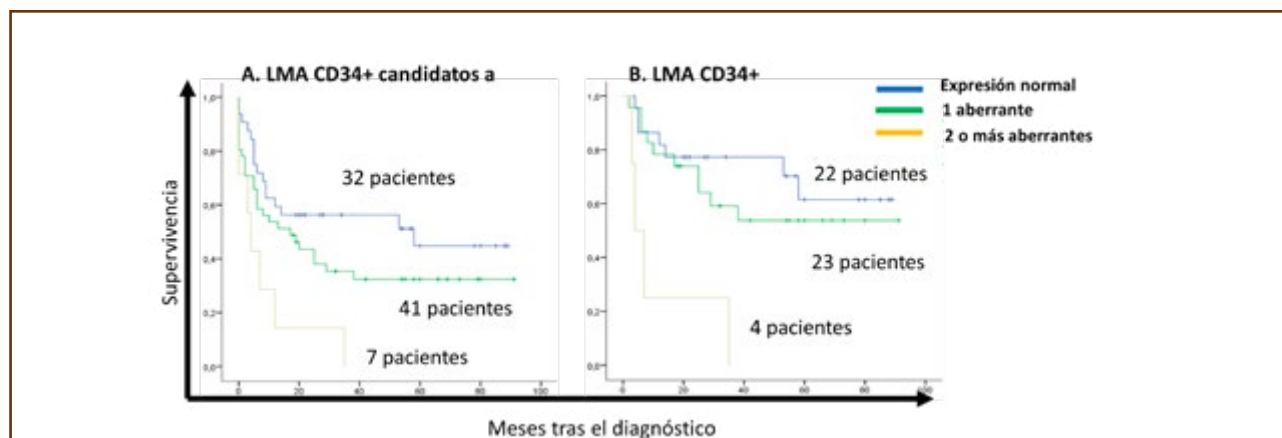


Fig. 1.

Tabla 1.				
	Grupo A N=32	Grupo B N=41	Grupo C N= 7	P
Sexo mujer n(%)	10 (31%)	27 (66%)	5 (71%)	0,008
Edad	54,5(0-74)	54 (4-75)	57 (52-64)	0,9
ELN2017				0,148
-Favorable	11 (34%)	9 (22%)	2 (29%)	
-Intermedio	12 (38%)	12 (29%)	0 (0%)	
-Adverso	9 (28%)	19 (46%)	5 (71%)	
Poblaciones de blastos				0,5
-1	12 (38%)	15 (37%)	1 (14%)	
-2 o más	20 (62%)	25 (61%)	6 (86%)	
RC con ERM neg	15 (47%)	13 (32%)	1 (14%)	0,29
%SC al diagnóstico	0,09 (0,01-14,33)	0,6 (0,01-64,2)	8,58 (0,02-28,7)	0,071

Conclusiones: La combinación CD123, CD45 y CD90 en las SC nos permite identificar en el momento del diagnóstico los pacientes que presentan un pronóstico más adverso en LMA con blastos CD34+.

SETH - COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS: LOS NUEVOS Y LOS VIEJOS TRATAMIENTOS TIENEN QUE COEXISTIR, ¿O NO?

CS-002. Desvelando la base genética de las deficiencias congénitas de fibrinógeno: integración de NGS y MLPA para potenciar el diagnóstico

C. Silva Pinto¹; P. Martinho¹; A. S. Leal¹; M. F. Rodrigues²; C. Oliveira²; R. Salgado³; T. Seivas³; M. Costa³; L. Gonçalves⁴; C. Geraldes⁴; T. Fidalgo⁵

¹Unidade Funcional de Hematologia Molecular. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal.

¹Unidade Funcional de Hematologia Molecular. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal. ²Serviço de Imunohemoterapia. Hospital Santa Maria. Lisboa, Portugal. ³Serviço de Sangue e Medicina Transfusional. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal. ⁴Serviço de Imunohemoterapia. Hospital de São Teotónio. Viseu, Portugal. ⁵Serviço de Imunohemoterapia. Hospital de São João. Porto, Portugal

Introducción: Las deficiencias congénitas de fibrinógeno son raras y están relacionadas con defectos en la producción o función del fibrinógeno. Pueden ser cuantitativas, con ausencia parcial o completa de fibrinógeno, o cualitativas, con niveles normales o reducidos y/o actividad funcional anormal. Mientras que las deficiencias cuantitativas se asocian con eventos hemorrágicos (afibrinogenemia/hipofibrinogenemia), las disfibrinogenemias pueden presentarse con sangrado, trombosis o ambos. El fibrinógeno es una proteína hexamérica compuesta por tres pares de cadenas polipeptídicas (A α , B β y γ), codificadas respectivamente por los genes *FGA*, *FGB* y *FGG*. Se han asociado variantes en estos genes con deficiencia de fibrinógeno (DF).

Objetivo: Identificar el defecto molecular en pacientes con anomalías de fibrinógeno, diátesis hemorrágica y/o trombosis utilizando NGS, y diseñar sondas de MLPA para las regiones codificantes de los genes *FGA*, *FGB* y *FGG* para detectar portadores de deleciones.

Material y métodos: Un total de 39 pacientes no relacionados con sospecha de deficiencias congénitas de fibrinógeno y 21 familiares. El diagnóstico molecular se realizó por NGS con un panel personalizado de 43 genes - protocolo IonS5 (TFS). La DF es muy rara y no existen kits MLPA disponibles comercialmente y se diseñaron sondas de MLPA personalizadas para cubrir todas las regiones codificantes de los genes del fibrinógeno. Los datos de MLPA obtenidos se analizaron utilizando el software Coffalyser.net.

Resultados: De los pacientes analizados, se identificaron 24 variantes diferentes, incluyendo variantes patogénicas, potencialmente patogénicas e de significado incierto, en los genes *FGA* (10), *FGB* (6) y *FGG* (8). Destacablemente, 13 de las variantes identificadas fueron nuevas, incluyendo variantes en *FGA* (c.54+7C>A, p.Gly182Arg, p.Asp211Glu y p.Gly342Glu), *FGB* (c.832+6C>A, p.Glu240Lys, p.Asp260Glu, p.Asp311Tyr y p.Tyr368*) y *FGG* (p.Tyr27Cys, p.Asp63Val, p.Trp360* y p.Glu422del) (Tabla 1).

Tabla 1. Variantes de fibrinógeno detectadas en 55 pacientes con el panel de Trombosis y Hemostasia (TH)* y MLPA

Gene	n/familia	Fibrinógeno (mg/dL)/(min-max)	Exón/ Intrón	Nucleotido	Aminoácido**	Dominio fibrinógeno	Genotipo	Clasificación ACMG	Nueva (S/N)	Fenotipo	Datos Clínicos
FGA	41/1	< 30/310		Delección total		D, E, C	HMZ/ †HTZ	P	N	Afibrinogenemia	Sangrado espontáneo, hemorragia intracraNeal (BS=9) – profilaxis / †Asintomáticos (BS=0)
	1/1	< 30	5	c.541C>T	p.Arg181*	C	HMZ	P	N		Sangrado espontáneo (BS=11) – profilaxis
	1/1	-	11	c.547C>A		C	HTZ	VSI	S		Asintomático (BS=0)
	8/3	(17 – 65)	2	c.103C>T	p.Arg35Cys	E	HTZ	P	N		Sangrante/ Asintomático (BS=0)
	4/1	(81-207)	5	c.544G>C	p.Gly182Arg	C	HTZ	PP	S		Deficiencia de fibrinógeno
	4/2	(188-213)	5	c.633C>G	p.Asp211Glu	C	HTZ	VSI	S		Sangrante
	1/1	198-257	5	c.1025G>A	p.Gly342Glu	C	HTZ	VSI	S		Hipofibrinogenemia
	2/2	84; 70	5	c.1543G>A	p.Asp515Asn	C	HTZ	P	N		Sangrante/Asintomático (BS=4,0)
	1/1	56	2	c.104G>A	p.Arg35His	E	HTZ	P	N		Sangrante
	6/3	(<0,5 - 87)	3	c.191G>A	p.Cys 64Tyr	E	HTZ	P	N		Hipodisfibrinogenemia
FGB	1/1	625	3	c.586C>T	p.Arg196Cys	D	HTZ	P	N	Disfibrinogenemia	Trombosis
	1/1	128	4	c.718G>A	p.Glu240Lys	D	HTZ	PP	S		Sangrante (BS=5)
	1/1	142	5	c.780C>G	p.Asp260Glu	D	HTZ	VSI	S		Sangrante
	1/1	-	15	c.832+6C>A		D	HTZ	VSI	S	Hipodisfibrinogenemia	Sangrante (BS=6)
	1/1	-	5	c.931G>T	p.Asp311Tyr	D	HTZ	VSI	S		Sangrante
	2/1	(110-140)	5	c.1104C>G	p.Tyr368*	D	HTZ	P	S		Sangrante
	1/1	256	2	c.80A>G	p.Tyr27Cys	E	HTZ	VSI	S	Disfibrinogenemia	Trombosis
FGG	2/2	200	3	c.140C>T	p.Thr47Ile	E	HTZ	LP	N		Sangrante (BS=5) / Trombosis
	1/1	-	3	c.188A>T	p.Asp63Val	E	HTZ	VSI	S		Sangrante (BS=5)
	4/4	(129-179)	4	c.323C>G	p.Ala108Gly	E	HTZ	P	N		Sangrante / Hemofilia A grave / Trombosis
	1/1	44	8	c.901C>T	p.Arg301Cys	D	HTZ	P	N		Trombosis / aborto espontáneo (BS=0)
	3/1	-	8	c.952G>A	p.Gly318Ser	D	HTZ	P	N		Trombosis / Sangrante / Asintomático
	3/1	(98-132)	8	c.1080G>A	p.Trp360*	D	HTZ	P	S		Asintomático (BS=0)
	1/1	471	9	c.1265_1267delAAG	p.Glu422del	D	HTZ	PP	S	Disfibrinogenemia	Trombosis

Fibrinógeno – Rango normal: 150-400 mg/dL. **Nomenclatura HGVS; P: patógena; PP: potencialmente patógena; VSI: variante de significado incierto; BS: *bleeding score*. Panel TH (43 genes) – Asociado a anomalías de los factores de coagulación: F2, F3, F5, F7, F8, F9, F10, F11, F13A1, F13B, LMAN1, MCFD2, FGA, FGB, FGG, GGCX, VKORC1, VWF; asociado con trombosis: PROC, PROS1, SERPINC1, SERPINE1, SERPINF2, THBD, PLAT, PLG, ANXA5, F12; asociado con trastornos plaquetarios: GP1BB, GP1BA, GP9, ITGA2B, ITGB3, NBEAL2, NBEA, GP6, TBXA2R, P2RY12, ANKRD26, CYCS, PLA2G4A, TUBB1, PLAU.

Los pacientes fueron diagnosticados con hipofibrinogenemia ($n=10$), hipodisfibrinogenemia ($n=16$) y disfibrinogenemia ($n=3$). Dos pacientes fueron diagnosticados con afibrinogenemia, ambos homocigotos para dos variantes en *FGA* (delección completa y p.Arg181*), y presentaron manifestaciones hemorrágicas graves. Ocho pacientes presentaron trombosis, siendo uno portador de la variante *FGA* p.Cys64Tyr, asociada tanto a trombosis como a hemorragia. MLPA confirmó la delección total de *FGA* que se sospechaba por NGS en un paciente y permitió el diagnóstico de 3 portadores de delecciones en *FGA* en un estudio familiar. En total, 15 pacientes fueron asintomáticos. En 5 pacientes no se identificó ninguna variante.

Conclusiones: En este estudio, identificamos 13 nuevas variantes en la región codificante de genes del fibrinógeno y observamos una alta variabilidad fenotípica, en línea con informes anteriores. Se observó una correlación fenotipo-genotipo en las deficiencias cuantitativas, mientras que las disfibrinogenemias siguen siendo un desafío. Enfatizamos que la disfibrinogenemia y la hipodisfibrinogenemia, son causas poco frecuentes de trombofilia y pueden estar subdiagnosticadas por presentar valores normales. Por lo tanto, si se sospecha un evento trombótico sin factores de riesgo clásicos de trombofilia, se debe considerar la investigación de las DF. Nuestro estudio destaca la utilidad de una estrategia de diagnóstico integrada de NGS y MLPA como una herramienta en la práctica clínica, que permite un diagnóstico más rápido y amplio de las anomalías hereditarias del fibrinógeno.

SEHH - SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

CS-003. Síndrome mielodisplásico y sideroblastos en anillo sin mutación en *SF3B1* en adultos jóvenes: asociación con variantes germinales en genes causantes de anemias sideroblásticas congénitas

Sandra Novoa Jáuregui¹; Tzu Hua Chen-Liang²; Sara Torres Esquius¹; Salvador Carrillo Tornel²; Marta Santiago³; Teresa Bernal⁴; Francisca Hernández Mohedo⁵; Alessandro Liquori³; Iván Martín⁶; Bárbara Tazón Vega¹; Mar Tormo⁶; Mónica del Rey⁷; Laura Palomo¹; José Cervera³; David Valcárcel¹; María Díez Campelo⁷; Francesc Bosch¹; María Julia Montoro¹; Andrés Jerez¹

¹Departamento de Hematología. Unidad de Hematología Experimental. Hospital Universitari Vall d'Hebron e Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO). Barcelona. ²Hospital General Universitario Morales Meseguer CRH-IMIB. Murcia. ³Hospital Universitari i Politècnic La Fe. CIBERONC. Valencia. ⁴Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ⁵Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ⁶Hospital Clínico Universitario-INCLIVA. Valencia. ⁷Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca

Introducción: Las mutaciones adquiridas de *SF3B1* en neoplasias mieloides se asocian a la presencia de sideroblastos en

anillo (SA), una eritropoyesis ineficaz y un curso clínico favorable. Sin embargo, en hasta un 20-25 % de adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) con sideroblastos en anillo no se encuentran mutaciones de este tipo a pesar de la presencia de SA, desconociéndose, por tanto, las causas moleculares.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio fue investigar si, en algunos casos, la presencia de SA pudiera asociarse con portar variantes germinales en genes responsables de anemia sideroblástica congénita (ASC).

Material y métodos: Se reclutaron pacientes con diagnóstico de SMD *de novo* entre 16-60 años sin disfunción orgánica previa procedentes de 32 centros del GESMD, desde el 2016. Se analizó el exoma completo secuenciado mediante HiSeq4000-NovaSeq6000-Illumina, pareado muestra tumoral-germinal. Profundidad media de 100x, 150 millones de lecturas por muestra y calidad Q30a > 95 %. Se analizaron las variantes mediante un *pipeline* bioinformático propio: filtrando variantes intrónicas, sinónimas y aquellas con frecuencia en la población > 1 %. Las variantes germinales se categorizaron según criterios ACMG. La lista de genes relacionados con ASC explorados en este estudio queda reflejada en la [tabla 1](#).

Resultados: En nuestra cohorte de 230 casos de adultos diagnosticados con SMD a edad temprana (media al diagnóstico, 48 años, rango 16-60), describimos 49 (21 %) pacientes con presencia de SA en médula ósea (media SA: 28 %). De estos 49 pacientes, 27 (55 %) no presentaban mutaciones adquiridas en *SF3B1*. Siete de estos 27 (14 %) casos presentaban variantes germinales, probablemente patogénicas o de significado incierto,

en genes responsables de ASC ([Tabla 2](#), ver página siguiente): *SLC25A38* ($n = 2$), *FECH*, *ALAS2*, *GLRX5*, *SLC19A2*, *TRNT1*, *STEAP3*. Esta elevada frecuencia fue estadísticamente significativa, con solo un caso de portador de una variante germinal en el grupo de mutados para *SF3B1* y SA ($p = 0,013$) y un solo caso en los 181 pacientes sin SA. Los pacientes con SMD SA con variantes germinales en genes de ASC eran más jóvenes (35 vs. 46 años, $p = 0,036$), presentaban un mayor grado de neutropenia (1,8 vs. $2,5 \times 10^9/L$, $p = 0,022$) y trombopenia (116 vs. $278 \times 10^9/L$, $p = 0,031$) que los SMD SA y *SF3B1* mutados. Además, los SMD SA con variante germinal en genes de ASC presentaban un menor porcentaje de SA que los pacientes que adquirían la mutación en *SF3B1* (13,5 % vs. 29,5 %; $p = 0,017$).

Conclusiones: Describimos, por primera vez, un enriquecimiento significativo de variantes en genes causantes de ASC en adultos jóvenes con sideroblastos en anillo y sin mutación adquirida en *SF3B1*.

Financiación: PI1900374ISCIII, PI22/00102, PI22/01633, Beca SEHH 2019/2020 y 2021/2022, APOSTD2021/212.

SETH - LABORATORIO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS: LA ESTANDARIZACIÓN COMO BASE DEL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE LA HEMOSTASIA

CS-004. Validación de la viabilidad de realización del test de generación de trombina automatizado de forma multicéntrica y descentralizada

Inés Martínez-Alfonzo¹, María Marcos-Jubilar², Diego Velasco-Rodríguez¹, Carlos Aguilar³, Isabel Gutiérrez⁴, Noelia Vilalta⁵, Dolores Lobet⁶, Ana Marco⁶, David Aragonese⁷, Luciana Ricca⁷, David Ferreira⁸, Sara Lopes⁸, João Mariano-Pego⁹, Ángel Bernardo¹⁰, Antonio Moscardó¹¹, Santiago Bonanad¹¹, Susanna Gassiot¹², Pilar Llamas¹, José Antonio Páramo², Joan Carles Reverter¹³

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid, España. ²Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona, España. ³Hospital Santa Bárbara. Soria, España. ⁴Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid, España. ⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España. ⁶Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España. ⁷Centro Hospitalar Universitário de São João. Oporto, Portugal. ⁸Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho. Vila Nova de Gaia, Portugal. ⁹Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal. ¹⁰Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, España. ¹¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia, España. ¹²Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona. ¹³Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona, España

Introducción: El test de generación de trombina (TGT) es la determinación que teóricamente mejor puede reflejar la coagulación de un modo global. Sin embargo, el TGT ha tenido dificultad

Tabla 1. Lista de genes causantes de anemias sideroblásticas congénitas incluidos en la búsqueda de variantes germinales en este estudio

Genes causantes de ASC
ALAS2
SLC25A38
ABCB7
GLRX5
PUS1
YARS2
SLC19A2
TRNT1
FECH
COASY
HEPHL1
PAFAH2
STEAP3
IARS2
SARS2

Tabla 2. Variantes germinales en genes relacionados con anemias sideroblásticas congénitas en pacientes con SMD con SA con y sin mutación de SF3B1

SA + SF3B1 som											
95	TRNT1	3	c.1292T>C	p.Ile431Thr	53	0,01	24	0,152	VUS	ATM, VWDE, IL17RA	
17	FECH	18	c.380A>G	p.Glu127Gly	40	< 0,01	26	0,876	VUS	MLH1, TXNDC11, NPAT	
40	SLC25A38	3	c.683G>T	p.Gly228Val	49	< 0,01	29	0,915	LP	RYR1, NF1	
	ALAS2	X	c.509G>A	p.Arg170His	44	< 0,01	29	0,977	LP		
SA sin SF3B1 som	24	GLRX5	14	c.185C>T	p.Pro62Leu	59	< 0,01	25	0,370	VUS	JAK2
	2	SLC19A2	1	c.926A>G	p.Tyr309Cys	44	< 0,01	29	0,874	VUS	ATP108
	4	SLC25A38	3	c.415G>T	p.Val139Phe	44	< 0,01	24	0,624	LP	TRERF1
	2	TRNT1	3	c.1292T>C	p.Ile431Thr	35	0,01	24	0,152	VUS	TSPAN3
	6	STEAP3	2	c.1217C>T	p.Ser406Phe	57	< 0,01	32	0,85	VUS	MLH1, BRIP1

CHR: cromosoma; NC: nucleótido; AA: aminoácido; VAF: frecuencia alélica variante; MAF: frecuencia del alelo menor; ACMG: colegio Americano de Genética Médica y Genómica.

tades de estandarización en la fase analítica, en buena medida por el carácter manual de su determinación. Los métodos capaces de determinar de forma automatizada el TGT, como el Genesis-TM, podrían ayudar a solventar esa limitación, pero no se ha realizado una adecuada estandarización para poder realizar estudios cooperativos con mediciones en distintos laboratorios.

Objetivos: Se pretendió comprobar la viabilidad técnica y validar la realización de las determinaciones analíticas del TGT de forma multicéntrica y descentralizada empleando el método automatizado Genesis-TM.

Material y métodos: Se efectuó un estudio multicéntrico en el que participaron 13 centros que disponían de la tecnología Genesis-TM. Se realizó el estudio de concordancia entre laboratorios. Se emplearon en todos los laboratorios reactivos del mismo lote determinándose el STG-ThromboScreen-TM. Se prepararon tres lotes de pool de plasma de los que se remitieron tres alícuotas a cada laboratorio participante. Los participantes procesaron por triplicado las tres muestras cada día durante tres días sucesivos. Se analizaron los parámetros Lag Time (tiempo de latencia), Peak Height (pico máximo de trombina) y ETP (área bajo la curva o Potencial endógeno de trombina), tanto en medición directa (min, nM y nM.min, respectivamente) como normalizados (razón, % y %, respectivamente). Se determinaron los coeficientes de variación (CV) intralaboratorio e interlaboratorio. El método de comparación de la centralidad se hizo con la prueba de Kruskal-Wallis.

Resultados: Los CV intralaboratorio fueron de 4,2 % en Lag Time, de 5,8 % en Peak Height y de 8,4 % en ETP, mientras que los CV interlaboratorio fueron de 3,8, 4,3 y 6,2 % respectivamente. La dispersión del valor de centralidad en los 13 laboratorios fue muy superior en la medición directa (de entre 2.268 y 2.931 min en Lag Time, entre 164 y 263 nM en Peak Height y entre 1.108 y 1.671 nM.min en ETP, $p < 0,05$ en todos) comparado con los mismos parámetros normalizados (de entre 1.0 y 1,1 en Lag Time, entre 84 y 100 % en Peak Height y entre 86 y 100 % en ETP, NS en todos).

Conclusiones: La concordancia entre laboratorios de los parámetros del TGT en Genesis-TM fue buena cuando se expresaron

los parámetros Lag Time, Peak Height y ETP en forma normalizada. Estos resultados permiten plantear estudios cooperativos realizando las determinaciones del TGT en laboratorios en red sin necesidad de un laboratorio centralizado simplificando el diseño de los estudios.

SEHH - MEDICINA TRANSFUSIONAL SEGURA. UNA CUESTIÓN DE CUIDADO

CS-005. Valoración hemostática de pacientes trombocitopénicos que reciben transfusión de plaquetas, con el nuevo analizador de la formación de trombos en condiciones de flujo, T-TAS

Ana Monreal Bernal¹; Rebeca Celdrán²; Pedro Luis Gómez-González³; María Luz Amigo Lozano¹; Tzu Chen¹; Carmen María López-López²; Lucía García Tomás¹; Sara Caracena López¹; Ana Zamora Cánovas¹; Ana Marín-Quilez¹; Horacio Cano¹; Isabel Zuazu-Jausoro¹; María José Candela García¹; Jorge Pagán¹; Eva María Plaza-López¹; Ana Sánchez Fuentes¹; José Miguel Rivera Caravaca³; María Luisa Lozano Almela⁴; José Rivera¹

¹Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. CIBERER-ISCIII. Murcia. ²Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia. ³Facultad de Enfermería. Universidad de Murcia. Murcia. ⁴Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Pascual Parrilla. CIBERCV. Murcia

Introducción: El sangrado es una complicación frecuente en pacientes trombocitopénicos, pero los criterios de soporte transfusional con plaquetas siguen siendo debatidos. En este contexto, pruebas de laboratorio que valoren la capacidad hemostática podrían ser útiles.

Objetivos: Evaluar el uso del sistema Total Thrombus Formation Analysis System (T-TAS) para valorar la capacidad hemostática de pacientes trombopénicos transfundidos con plaquetas.

Material y métodos: Realizamos un estudio, multicéntrico, prospectivo y observacional en 50 pacientes trombocitopénicos (63 ± 14 años; $16,6 (11,8-32,3) \times 10^9$ plaquetas/L) transfundidos con plaquetas con intención profiláctica, terapéutica, o previo procedimiento invasivo. Treinta y tres pacientes tenían patología hematológica (PH) y el resto eran no hematológicos (PNH). Su clínica de sangrado, valorada en el momento del reclutamiento con la escala de la OMS, fue mayor (SM; ≥ 2) y menor (Sm; ≤ 1) en 16 y 34 casos, respectivamente. Extrajimos muestras de sangre 1 hora antes y 1 hora después de la transfusión (AT y DT), y realizamos: hemograma, pruebas básicas de coagulación, reactividad plaquetaria por citometría de flujo (CF) (unión de fibrinógeno [Fg] y secreción de selectina-P [CD62]) en plasma rico en plaquetas estimulado con ADP (20 μ M) y PAR-1 (25 μ M), test de hemostasia en sistema T-TAS (Fujimori Kogyo Co) con el chip HD para sangre trombocitopénica.

Resultados: Las tablas 1 y 2 resumen las características de los enfermos y los resultados de las pruebas. El incremento corregido del recuento de plaquetas (CCI) postransfusional fue de: [mediana (rango intercuartílico)] 11(5-16). La transfusión fue eficaz (CCI $> 7,5$) en 32(64 %) casos, con una tasa similar en PNH y PH, y entre enfermos con SM o Sm. Las plaquetas inactivadas ($n = 4$), vs. estándar, aumentaron menos el recuento postransfusional, 20 ± 11 vs. 48 ± 25 ; ($p = 0,031$; media \pm DE) y produjeron siempre un CCI $< 7,5$. Las pruebas de coagulación y la reactividad plaquetaria por CF, fueron similares pre y postransfusión. En el ensayo T-TAS, los valores de área bajo la curva (AUC) aumentaron DT: (64[27-815] AT vs. 563[66-1098] DT; $p < 0,001$), mientras

que, concordantemente, los tiempos de oclusión (OT) disminuyeron (Tabla 2, ver página siguiente). Estos valores del T-TAS correlacionaron significativamente con el recuento de plaquetas y el hematocrito, tanto AT como DT. Los PH, vs. PNH, mostraron valores significativamente menores de AUC, y mayores OT, AT y DT, aunque el incremento de AUC postransfusional fue similar (Tabla 2). Además, DT los PH con SM mostraron una peor hemostasia que aquellos con Sm (AUC [mediana]: 74 vs. 396, $p = 0,021$). En el global de pacientes observamos, AT y DT, una asociación significativa entre menor AUC, y mayor OT (peor hemostasia), y la necesidad de segunda transfusión en $@0,5, p < 0,005$; OT: $R@ -0,5; p < 0,05$).

Conclusiones: Confirmamos la utilidad del T-TAS-chip HD para valorar la hemostasia en pacientes trombocitopénicos. La prueba se muestra sensible a la cifra de plaquetas, hematocrito y reactividad plaquetaria, y discrimina entre PNH y PH, y entre estos últimos distingue aquellos con Sm y SM.

Financiación: Fujimori Kogyo Co.; ISCIII&Feder-PI20/00926-PMP21/0005; Fundación Séneca 21920/PI/22.

SEHH - SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

CS-006. La presencia de mutación y delección de TRAF3 induce la reprogramación metabólica de las células de LLC y se asocia con una rápida progresión de la enfermedad

Claudia Pérez Carretero¹; Miguel Quijada Álamo¹; Alberto Rodríguez Sánchez²; Mariana Tannoury²; Léa Dehgane²; Cristina Miguel García¹; Sandra Santos Minguez²; Sara González Briones¹; Irene Rodríguez Iglesias³; Teresa González¹; Rocío Benito¹; José Ángel Hernández Rivas³; Isabel González Gascón y Marín³; Julio Dávila Valls⁴; Araceli Rubio Martínez⁵; Élise Chapiro²; Florence Nguyen-Khac⁶; Ana Eugenia Rodríguez Vicente²; Santos A. Susin⁶; Jesús María Hernández Rivas¹

¹Universidad de Salamanca. IBSAL. IBMCC. CSIC. Centro de Investigación del Cáncer. Salamanca. Departamento de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca, España. ²Drug Resistance in Hematological Malignancies. Centre de Recherche des Cordeliers. INSERM. Sorbonne Université. Université Paris Cité. París, Francia. ³Departamento de Hematología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España. ⁴Departamento de Hematología. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila, España. ⁵Departamento de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España. ⁶Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. París, Francia

Introducción: El gen TRAF3, localizado en 14q32, está frecuentemente alterado en neoplasias hematológicas como mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin o leucemia linfocítica crónica (LLC). En este último caso, se han detectado mutaciones en el 0,5-1 % de los pacientes y delecciones en aproximadamente el 2 %, ya que puede estar afectado por la delección de 14q.

Edad	Media: 63 \pm 14	Rango: 15-87
Género, n (%)	Mujer	22 (44)
	Varón	28 (56)
Patología de base, n (%)	Sepsis	3 (6)
	Fallo hepático	8 (16)
	Enfermedad renal crónica	2 (4)
	Sangrado posquirúrgico	3 (6)
	Hemopatía maligna	33 (66)
Tipo de sangrado (escala OMS), n (%)	Cáncer de órgano sólido	1 (2)
	≤ 1 (sangrado menor) (Sm)	34 (68)
	≥ 2 (sangrado mayor) (SM)	16 (32)
Motivo de la transfusión, n (%)	Profiláctica	25 (50)
	Tendencia al sangrado	8 (16)
	Previo a procedimiento	17 (34)

Tabla 2. Parámetros de laboratorio y transfusionales en enfermos trombocitopénicos transfundidos con plaquetas y sometidos a valoración de hemostasia con T-TAS

	Todos <i>n</i> = 50		PNH		PH		PH-DT	
	AT	DT	<i>n</i> = 17	DT	<i>n</i> = 33	DT	<i>n</i> = 33	SM, <i>n</i> = 8
Hb (g/dL)	9,6 ± 1,8	9,3 ± 1,5*	10,4 ± 2,0	9,9 ± 1,6*	9,2 ± 1,5#	9,0 ± 1,3	8,8 ± 1,4	9,5 ± 1,1
Hto (%)	27,9 ± 5,3	27,2 ± 4,6	31 ± 5,5	29,4 ± 4,7	26,4 ± 4,6#	26,1 ± 4,1#	25,3 ± 4,1	28,3 ± 3,4
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	25,9 ± 20,7	46,1 ± 25,1	47,6 ± 21,1	69,8 ± 25,3*	14,8 ± 7,7#	34,0 ± 14,2*#	34,2 ± 12,4	36,8 ± 21,1
TP (s)	13,5 ± 4,6	13,5 ± 2,4	16,1 ± 7,6	15,0 ± 3,4	12,3 ± 1,0#	12,8 ± 1,2*#	12,7 ± 1,2	12,7 ± 1,1
TTPA (s)	30,8 ± 6,0	29,3 ± 8,7	32,6 ± 9,6	29,4 ± 11,7	29,9 ± 3,3	29,2 ± 7,3	28,6 ± 8,1	31,0 ± 4,1
Fg (mg/dL)	441 ± 161	492 ± 170*	433 ± 233	459 ± 228	444 ± 130	505 ± 140	503 ± 127	512 ± 180
Plaquetas transfundidas (x10 ¹¹ /uL)	3,12 ± 0,91	-	3,23 ± 1,11	-	3,07 ± 8	-	3,1 ± 0,8	3,0 ± 0,7
CCI 1 h	-	11 (5-16)	-	12 (6-23)	-	11 (5-16)	11 (5-18)	13 (4-14)
Transfusión eficaz (CCI 1h > 7,5), <i>n</i> (%)	-	32 (64)	-	11 (65)	-	21 (65)	17 (68)	4 (50)
Unión de Fg-PAR1- 25 uM	1240 ± 1466	1483 ± 1400	2060 ± 2345	2155 ± 2324	854 ± 460#	1057 ± 603*#	1023 ± 567	1151 ± 721
Secreción de CD62 (PAR1- 25 uM)	1234 ± 770	1397 ± 1623	1893 ± 1912	2155 ± 2324	925 ± 814	1041 ± 1023	1162 ± 1122	704 ± 605 [§]
T-TAS, AUC	64 (27-815)	563* (66-1098)	1032 (584-1223)	1199* (937-1435)	33# (21-64)	215*# (46-832)	396 (46-882)	74 [§] (37-264)
Incremento AUC DT	-	195 (10-521)	-	229 (82-452)	-	233 (8-452)	240 (9-814)	29 [§] (7-208)
T-TAS-OT (min)	30 (20-30)	26* (13-30)	15 (9-30)	12 (6-14)	30# (30-30)	30# (22-30)	29 (19-30)	30 (28-30)

Las variables se expresan como media ± DE, excepto para CCI 1 h, T-TAS, AUC y T-TAS OT, en las que se expresan como mediana (rango intercuartílico). **p* < 0.05 DT vs. AT en cada grupo; #*p* < 0.05 PH vs. PNH en cada subgrupo; &*p* < 0.05 Sm vs. SM; Hb: hemoglobina; hto: hematocrito; Fg: fibrinógeno; CCI: incremento corregido de plaquetas; AUC: área bajo la curva, unidades arbitrarias; OT: tiempo de oclusión en minutos.

Sin embargo, se desconoce la importancia a nivel clínico y funcional de las alteraciones de *TRAF3* en la LLC.

Objetivo: Evaluar el impacto pronóstico y la implicación biológica de las alteraciones de *TRAF3* en LLC.

Material y métodos: Evaluamos las alteraciones de *TRAF3* en una cohorte de 340 pacientes de LLC mediante secuenciación masiva. Se utilizó el sistema CRISPR/Cas9 para generar las mutaciones de pérdida de función de *TRAF3* identificadas en los pacientes, en la línea celular PGA1 derivada de CLL. Además, caracterizamos estas células mediante análisis transcriptómico (Illumina), análisis metabolómico mediante cromatografía líquida (Millipore-Sigma) acoplada a espectrometría de masas (ThermoFisher Scientific) y estudios funcionales mediante ddPCR, ELISA, Seahorse y CellTiter Glo, validamos los resultados en células primarias.

Resultados: Identificamos 14 pacientes con delección de *TRAF3*, 10 de ellos con mutaciones de pérdida de función, lo que supone la inactivación bialélica de este gen. Las alteraciones en *TRAF3* se asociaron con un pronóstico desfavorable, siendo un factor de riesgo independiente del tiempo hasta el primer tratamiento (*p* = 0.029). Los análisis de RNA-seq en las líneas celulares con mutación de *TRAF3* (PGA1-*TRAF3*^{mut}) mostraron alterada la vía de señalización NIK/NF-κB (FDR = 0,029) y mayores niveles de NIK (diana de *TRAF3*) (*Q* < 0,001), que se correlacionaban con una mayor actividad nuclear de los factores de transcripción de la vía no canónica de NF-κB: p52 (*p* = 0,05) y RelB (*p* = 0,02). El estudio metabolómico identificó un enriquecimiento de metabolitos implicados en el efecto Warburg, el ciclo del ácido cítrico y el metabolismo del glutamato

(FDR < 0,001, 0,003, 0,1 resp.), en las células PGA1-TRAF3^{mut}. Además, estas células mostraron una mayor respiración mitocondrial y una mayor glicólisis. En respuesta a inhibidores metabólicos, las células con mutación de *TRAF3* eran más sensibles a la 2-deoxi-D-glucosa (inhibidor de la captación de glucosa) y más resistentes al oxamato (inhibidor de la lactato-deshidrogenasa, marcador de la glucólisis anaeróbica), a UK5099 (inhibidor del transportador mitocondrial de piruvato que regula la glucólisis mitocondrial) y a C968 (inhibidor de la glutaminólisis). Estos resultados indicarían que las células con mutaciones en *TRAF3* son más dependientes del metabolismo de la glucosa y presentan una mayor plasticidad metabólica en comparación con las WT.

Conclusiones:

1. El tratamiento combinado con los inhibidores UK5099 y C968 indujo más muerte celular en las células con mutación que en las WT ($p = 0,03$), revirtiendo la programación metabólica observada en el estado basal. Además, las células primarias de LLC con mutaciones de *TRAF3* también eran sensibles a esta combinación ($p = 0,01$), por lo que esta podría ser una terapia alternativa para los pacientes de LLC con alteraciones de *TRAF3*.
2. Las mutaciones de *TRAF3* tienen un impacto negativo en el curso clínico de los pacientes con LLC. *TRAF3* podría desempeñar un papel fundamental en la señalización NF- κ B y el metabolismo celular de la LLC. En concreto, identificamos un aumento de la actividad glicolítica mitocondrial y distintas especificidades metabólicas en las células *TRAF3* mutadas, lo que contribuye a una mayor plasticidad metabólica que podría ser abordable mediante el uso de inhibidores metabólicos.

Financiación: PI21/00983-FI19/00191-FEHH.

SEHH - GESTIÓN, SISTEMA DE CALIDAD, ASPECTOS DOCENTES

CS-007. Más allá de los premios INNOVA-H: atención domiciliaria en pacientes oncohematológicos no candidatos a quimioterapia intensiva desde el tratamiento activo hasta el final de la vida. Experiencia pionera de una unidad de hematopaliativos rural

Bolívar Luis Díaz Jordán; Marta Torcal Baz; Rocío Melero Cañadas; Sagrario Ventoso Mora; Almudena Valverde Templado; Esther Marín Domínguez; Teresa Alcaide López de Lerma; Juana Hueso Espinosa; Teresa Cañizares Fernández; Claudia Corona López

Hospital General de Valdepeñas. Valdepeñas, Ciudad Real

Introducción: Los pacientes ancianos diagnosticados de neoplasias hematológicas son particularmente frágiles no solo por el pronóstico (muchas veces infausto), sino por la toxicidad de los tratamientos y las comorbilidades existentes, a lo que se tienen que añadir el aislamiento de las poblaciones rurales. Toda esta suma impacta notablemente en la calidad de vida de los mismos. A partir de 01-2018 se implementó, gracias a la conjunción de los Servicios de Hematología y Cuidados Paliativos, la primera Unidad de Hematopaliativos rural en nuestra comunidad y de España.

Objetivo: El objetivo principal del presente trabajo es analizar si la valoración dual por parte de los Servicios de Hematología y Cuidados Paliativos domiciliarios (a través de la Unidad de Hematopaliativos) posee un impacto positivo en la calidad de vida (evaluada a través del número de hospitalizaciones, el número de desplazamientos al hospital y el cumplimiento de las últimas voluntades) en los pacientes oncohematológicos no candidatos a tratamiento antineoplásico agresivo en el medio rural.

Material y métodos: Valoramos de forma descriptiva, unicéntrica y retrospectiva desde 01-2018 hasta 05-2022, un total de 56 pacientes diagnosticados de neoplasias hematológicas no candidatos a tratamiento quimioterápico "intensivo" (independiente o no de recibir tratamiento antineoplásico ajustado a comorbilidades o solo medidas paliativas) que cumplían alguno de los siguientes criterios de inclusión (edad igual o mayor de 70 años, ECOG igual o mayor de 1 punto, domicilio fuera del perímetro urbano o valoración sociosanitaria de riesgo de problemática social). Se recogieron datos clínicos, analíticos y sociosanitarios.

Resultados: La mediana de edad fue de 86 años (intervalo: 71-93 años) con predominio de sexo femenino (68 %) y con un estatus funcional alterado (60 % ECOG: 2 puntos o superior). La mediana de distancia entre el domicilio y el centro hospitalario fue de 34,5 km (intervalo: 1-67 km). Los linfomas no Hodgkin (LNH) fueron las neoplasias hematológicas más frecuentes en la muestra (45 %), seguidos de Leucemia aguda mieloblástica (LAM: 30 %) y mieloma múltiple (MM: 24 %). El 45 % de la muestra ha recibido tratamiento quimioterápico ajustado a comorbilidades. La totalidad de la muestra diagnosticada con LAM precisó en algún momento soporte transfusional con concentrados de hematíes (mediana 9 concentrados, intervalo: 1-45), el 71,4 % precisó soporte con *pooles* de plaquetas y el 21,4 % con plasma fresco. La totalidad de la muestra valoró positivamente la menor necesidad de desplazamiento hospitalario, y más aún en tiempos de pandemia por COVID-19. Solo el 20 % de la muestra necesitó reingreso hospitalario por otra causa que no sea la muerte, con una mediana de 7 días de ingreso. El 82 % de la muestra ha fallecido, de los cuales la mayoría (55 %) ha sido en su domicilio.

Conclusiones: Tras cinco años de su implementación, podemos asegurar que la atención domiciliaria integral por unidades multidisciplinarias de Hematología y Cuidados Paliativos en pacientes con neoplasias hematológicas no candidatos a tratamiento quimioterápico intensivo en el medio rural es factible y tiene efectos positivos potenciales en términos de reducción de necesidad de hospitalizaciones, reducción del número de desplazamientos al centro de referencia y posibilitando un fallecimiento domiciliario digno siguiendo las voluntades de los pacientes, por lo que creemos que debe ser una apuesta para el presente y el futuro de nuestra especialidad en otras áreas con gran dispersión geográfica.

SEHH - CUESTIONES ACTUALES EN MIELOMA MÚLTIPLE

CS-008. Los genes epitranscriptómicos que regulan m6A juegan un papel significativo en el pronóstico del MM, siendo VIRMA esencial para el desarrollo de esta neoplasia

E. Urizar¹; L. Garate²; E. Miranda¹; L. V. Valcárcel³; N. Barrena³; P. San Martín-Uriz¹; E. San José-Enériz¹; F. Prósper²; X. Agirre¹

¹Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). IDISNA. Pamplona. ²Centro Oncológico. Clínica Universidad de Navarra (CCUN). Pamplona, Navarra.

³Universidad de Navarra. Tecnun-Escuela de Ingeniería. Gupuzkoa

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas (CP) y que sigue siendo incurable, por lo que se necesita una comprensión más profunda de su biología para el desarrollo de nuevas terapias. En los últimos años el epitranscriptoma, modificación postranscripcional del RNA, ha surgido como un paso clave en la regulación de la expresión génica, sugiriendo su posible papel en la fisiopatología de las enfermedades humanas, incluido el MM. Este proyecto se enfocó en el estudio de la marca epitranscriptómica N⁶-metiladenosina (m6A) y el papel de sus genes reguladores en el pronóstico y desarrollo del MM.

Métodos y resultados: En comparación con CPs de donantes sanos, el MM mostró niveles significativamente mayores de m6A, debido a la sobreexpresión, en parte mediada por una alteración epigenómica, de 19 genes que lo regulan, como se vio en los datos de RNA-seq, ATAC-Seq y ChIP-seq. El análisis de la expresión de estos 19 genes en datos de RNA-seq de 656 pacientes de MM de la serie CoMMPass, nos mostró que una alta expresión de la “firma de genes epitranscriptómicos m6A” (ESMEG) se correlacionaba significativamente con una peor supervivencia libre de progresión y supervivencia global de los pacientes con MM. Además, se analizó esta sobreexpresión de la firma ESMEG con un estudio de expresión diferencial de funciones biológicas (GO), detectando una sobreexpresión de vías relacionadas con fenotipos más proliferativos y menor respuesta inmune, sugiriendo la hipótesis de que este fenotipo podría deberse a la alteración de los genes que regulan a m6A. Usando los datos de la librería CRISPR-Cas9 del proyecto Dep-MAP-ACHilles, hallamos que *VIRMA* podría ser el gen m6A más esencial en el MM. Estos resultados fueron validados mediante la tecnología CRISPR-Cas9 en líneas de MM, demostrando que la inhibición de *VIRMA* producía una reducción significativa en los niveles de m6A y una disminución de más del 50 % de la proliferación de las células de MM. Mediante RNA-Seq tras la inhibición de *VIRMA* identificamos que esta disminución de la proliferación podría deberse a una disminución de la actividad de la vía de TGF- β , así como a la disminución de la expresión de oncogenes como *PNCK*, *MIA* y *ANXA1* en las células de MM.

Conclusiones: Estos resultados demuestran que altos niveles de m6A junto con la sobreexpresión de sus genes reguladores

se relacionan con un peor pronóstico en pacientes de MM. Por otro lado, el gen *VIRMA* es esencial para la supervivencia de las células de MM a través de la expresión de genes que favorecen la proliferación celular e inmunosupresión, proponiéndose como posible diana para el desarrollo de nuevas terapias en el MM.

SETH – ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ARTERIAL Y VENOSA: EL VALOR DE LOS SISTEMAS DE PREDICCIÓN DE TROMBOSIS VENOSA ARTERIAL

CS-009. *Sticky platelet syndrome* (SPS): una trombofilia peculiar infradiagnosticada

Francisco Javier Rodríguez Martorell; Begoña Pedrote Amador; M.^a Teresa Vargas de los Monteros; Antonia Dorado Elías; M.^a Dolores Serrano Chacón; Ramiro José Núñez Vázquez; Cristina Calderón Cabrera

UGC de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. IBIS. Sevilla

Introducción: El *sticky platelet syndrome* (SPS) o “síndrome de plaqueta pegajosa” es una trombocitopatía protrombótica infrecuente que causa una predisposición a eventos tromboembólicos arteriales o venosos y se caracteriza por el aumento in vitro de la agregación plaquetaria a bajas concentraciones de epinefrina (EPI) y/o de ADP. El tratamiento se basa en atenuar la hiperagregabilidad plaquetaria mediante el uso de fármacos antiagregantes, tanto para la prevención primaria como para su tratamiento. Sin embargo, su causa originaria, los mecanismos patogénicos implicados, la estandarización del diagnóstico y el tratamiento óptimo no están del todo claros.

Objetivo: Analizar los resultados clínicos y de laboratorio, así como el tratamiento recibido y las respuestas al mismo en pacientes con SPS diagnosticados en un centro terciario de referencia en el bienio 2021-2022 tras su búsqueda sistemática en pacientes < 60 años.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo más un seguimiento prospectivo de 15 pacientes con SPS diagnosticados en nuestro centro según los criterios publicados. Las características basales, datos clínicos y la respuesta clínica y biológica (mediante PFA y agregación a araquidónico y ADP) a antiagregantes plaquetarios se resumen en la [tabla 1](#). Se realizó secuenciación del exoma mediante NGS en todos los casos para intentar identificar posibles genes implicados.

Resultados: Un total de 13 pacientes tenían menos de 60 años y 9/15 eran hombres. Había eventos previos de ictus en 7 pacientes, infarto de miocardio (IAM) en 7 y enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en 3, siendo recurrentes en la mayoría de los casos. Ninguno tenía alteraciones significativas en el estudio de trombofilia convencional, aunque en 5/15 (33 %) había

Tabla 1. Datos clínicos y biológicos	
	<i>n</i>
Edad (mediana, rango)	54 (21-74)
Sexo (H:M)	9:6
<i>Tipo SPS</i>	
- I	11
- II	4
- III	0
<i>Eventos vasculares</i>	
- AVC	7*
- IAM	7**
- ETEV	3
Otras alteraciones en el EBT	5***
Enfermedad renal crónica	5
Trombosis bajo tratamiento	8
Antecedentes familiares	13
PFA normas al dº con antiagregantes	10
<i>Respuesta biológica (PFA) a</i>	
- AAS	1/14
- Clopidogrel	1/8
- Ticagrelor	7/7

*4 presentaron ≥ 2 eventos. **2 presentaron ≥ 2 eventos. ***Ac. Antifosfolípido a título bajo, Hcy o FVIIIc elevados.

alteraciones menores de bajo riesgo. Todos los pacientes estaban inicialmente con ácido acetilsalicílico (AAS) sin respuesta en las pruebas de funcionalismo plaquetario (PFA) en 14 de ellos; solo 1 respondió a la adición de clopidogrel, mientras que todos los pacientes respondieron a la asociación de ticagrelor. Actualmente 7 reciben doble antiagregación y 4 una tienopiridina más un anticoagulante. En 13/15 pacientes (87 %) había historia familiar de trombosis por lo que se buscó su base genética mediante NGS sin encontrar alteraciones en ninguno de los genes descritos previamente en la bibliografía (Tabla 2); en una familia se identificó una mutación en el gen ACTN1 que cosegregaba con los casos de la misma.

Conclusiones: El SPS es una patología infradiagnosticada que debe sospecharse en pacientes jóvenes con eventos trombóticos arteriales y venosos recurrentes, en la mayoría de los casos con otros familiares afectados. El patrón autosómico dominante apoya una base genética que requiere un mayor estudio. Aunque se ha publicado respuesta al AAS (basada en el bloqueo de la agregación con ácido araquidónico), en nuestra experiencia no hemos observado ninguna respuesta mediante pruebas globales (PFA) y se requirieron tienopiridinas en todos los casos. Son necesarios más estudios que faciliten la toma de decisiones sobre su diagnóstico y manejo, pero pensamos que su despistaje se debe incluir en los estudios de trombofilia.

Tabla 2. Genes asociados en la bibliografía a SPS	
	<i>GAS6</i>
	<i>CP6</i>
	<i>PEAR1</i>
	<i>ADRA2A</i>
	<i>MRV11</i>
	<i>JAK2</i>
	<i>PPBP</i>
	<i>SHH</i>

SEHH - LA TECNOLOGÍA AL SERVICIO DE DIAGNÓSTICOS COMPLEJOS

CS-010. Integración del mapeo óptico del genoma en la rutina diaria del laboratorio de citogenética

A. Díaz-González¹; G. Avetisyan¹; C. García-Ruiz¹; G. Llorens¹; J. V. Gil¹; E. Mora²; E. Mayordomo³; D. Martínez-Campuzano; P. Granados; J. Eiris; M. Santiago²; S. Romero¹; M. Llop⁴; E. Barragán⁴; L. Cordon⁵; A. Liquori⁵; D. Linares²; I. Luna²; A. Vicente²; R. Andreu; A. Sempere; L. Senent⁶; J. Cervera⁶; J. de la Rubia⁶; E. Such⁶

¹Grupo de Investigación de Hematología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Grupo de Investigación de Hematología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ³Servicio de Hematología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁵Unidad de Biología Molecular. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC). Madrid.

Introducción: El mapeo óptico del genoma es una prometedora técnica que supera las limitaciones de las técnicas convencionales e integra el cariotipo, FISH y *microarrays* en un solo equipo.

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue evaluar la aplicación del OGM en el flujo de trabajo diario del laboratorio de citogenética y compararlo con las técnicas estándar.

Material y métodos: Se incluyeron un total de 150 pacientes adultos o pediátricos remitidos al Laboratorio de Citogenética del Hospital La Fe al debut o a la recaída de la enfermedad con los siguientes diagnósticos: aplasia medular (AA) *n* = 6, leucemia lin-

foblástica aguda B (LLA-B) $n = 36$, leucemia linfoblástica aguda T (LLA-T) $n = 10$, leucemia mieloblástica agudas (LMA) $n = 40$, mielofibrosis (MF) $n = 34$, policitemia vera (PV) $n = 3$ y neoplasias mielodisplásicas (SMD) $n = 21$. Se realizó el cariotipo a partir de médula ósea y en casos seleccionados se efectuó la FISH con sondas específicas siguiendo las recomendaciones diagnósticas. Para la realización del OGM se obtuvo DNA de alto peso molecular de sangre periférica (SP, $n = 56$) o médula ósea (MO, $n = 94$) siguiendo el protocolo del fabricante (Bionano, San Diego, EE. UU.).

Resultados: El cariotipo convencional fue informativo en 111/150 pacientes (74 %) no detectando alteraciones en 59/111 pacientes (53 %) mientras que la FISH detectó alteraciones en 9/59 (15 %) y el OGM detectó alteraciones en 34/59 (57 %) de ellos. En los casos con un cariotipo alterado (52/111) el OGM detectó alteraciones adicionales en 22/52 casos (42 %). Los 39/150 pacientes restantes (26 %) no obtuvieron un cariotipo valorable y la FISH solo pudo detectar alteraciones en 7/39. Sin embargo, el OGM permitió resolver 36/39 casos con cariotipo no valorable (92 %) (Tabla 1; Figs. 1 y 2). De forma global, el OGM no fue valorable en 11/150 casos (7,3 %) debido principalmente a la mala calidad o a la poca celularidad de la muestra. En 3 casos con un cariotipo alterado el OGM no detectó alteraciones por tratarse de muestras de SP sin blastos. A continuación se describen los resultados más destacados:

- AA: Cuatro pacientes candidatos a TPH no tenían un cariotipo valorable que pudo ser resuelto por el OGM no detectando alteraciones en ninguno de los pacientes.

Tabla 1. Resultados del OGM en los pacientes con un cariotipo no valorable previo			
#	Dx	Muestra	OGM [GRCh38]
3	AA	SP	ogm(1-22)x2,(X,Y)x1
10	AA	MO	ogm(1-22)x2,(X,Y)x1
13	AA	MO	ogm(1-22,X)x2
14	AA	SP	ogm(1-22,X)x2
25	LLA-B	MO	ogm(4,6,8,10,14,15,17,18,21,X)x3,9p13.2x1 ogm(5,10,X)
27	LLA-B	MO	x3,7p22.3p11.2x1,7q22.1x1,9p24.3p13.1x1,t(9;22)(q34.12;q11.23) ogm Xq21.32q28x3,2p11.2x1,t(3;12)(p21.31;p13.31),4q31.21x1,6q16.1q27x1,t(6;X)(q16.1;q21.32),9p21.3x1,t(11;X)(q14.1;q25),t(12;21)(p13.2;q22.12),12q21.33x1,(16)x3, 22q11.22x1
31	LLA-B	MO	ogm t(2;8)(p23.2;p23.3),fus(2;2)(p23.3;p22.1),t(2;12)(p24.1;q21.31),2q36.1q37.1x1,t(2;8)(q37.1;p23.1),12q21.32q23.2,t(2;12)(q24.2;p12.2),12p12.2p11.22x1
33	LLA-B	SP	ogm 7q21.13x1, 9p21.3p12x1,11p13x1,12q14.2x1.
35	LLA-B	MO	ogm 13q14.2q14.3x1,21q22.2x1.
41	LLA-B	SP	ogm Xp11.3x1,5q32q33.3x1,fus(5;5)(q32;q33.3),,16p13.3x1.

Continúa en la columna siguiente

Tabla 1 (Cont.). Resultados del OGM en los pacientes con un cariotipo no valorable previo

#	Dx	Muestra	OGM [GRCh38]
49	LLA-B	SP	ogm t(1;19)(q23.3;p13.3),1q32.1q44x3.
53	LLA-B	MO	ogm (X,4,5,6,8,10,14,17,18)x3,(21)x4.
55	LLA-T	SP	ogm 1p33x1,9p21.3x1,11p13p12x1
56	LLA-T	MO	ogm (7)x3
62	LMA	MO	No valorable
71	LMA	SP	ogm(1-22)x2,(X,Y)x1
78	LMA	MO	ogm(1-22)x2,(X,Y)x1
79	LMA	SP	ogm(1-22,X)x2
80	MF	SP	ogm(1-22,X)x2
81	MF	SP	ogm 1q21.1q44x3, 7q11.21q36.3x1,(9)x3
82	MF	SP	ogm(1-22)x2,(X,Y)x1
87	MF	MO	ogm(1-22,X)x2
88	MF	SP	ogm(1-22,X)x2
95	MF	SP	ogm(1-22,X)x2
102	MF	SP	ogm(1-22)x2,(X,Y)x1
105	MF	SP	No valorable
107	MF	SP	ogm t(1;12)(p35.2;q13.13),t(1;14)(p35.2;q32.31),fus(12;12)(p13.31;p11.21).
110	MF	SP	ogm(1-22,X)x2
112	MF	SP	ogm(1-22,X)x2
118	MF	SP	ogm(1-22)x2,(X,Y)x1
119	MF	SP	ogm(1-22,X)x1
131	MF	SP	ogm(1-22)x2,(X,Y)x1
132	PV	MO	ogm(1-22)x2,(X,Y)x1
133	PV	SP	No valorable
139	SMD	SP	ogm(1-22)x2,(X,Y)x1
140	SMD	MO	ogmt(2;8)(p23.2;p23.3),fus(2;2)(p23.3;p22.1),t(2;12)(p24.1;q21.31),2q36.1q37.1x1,t(2;8)(q37.1;p23.1),12q21.32q23.2,t(2;12)(q24.2;p12.2),12p12.2p11.22x1
147	SMD	SP	ogm 5q23.2q34x1,(8)x3,20q11.21q13.32x1
148	SMD	SP	ogm(1-22,X)x2
149	SMD	SP	ogm(1-22)x2,(X,Y)x1

Dx: diagnóstico; SP: sangre periférica; MO: médula ósea.

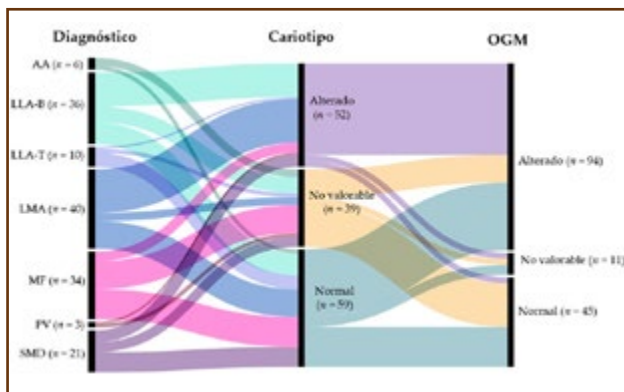


Fig. 1. Comparación del cariotipo y del OGM.

- LLA-B: El OGM halló una $t(9; 22)(q34.12; q11.23)$ en un paciente con un cariotipo y FISH no valorables así como una hipodiploidía enmascarada en otro paciente. En otro caso el OGM descubrió un gen de fusión $PDGFRB::E-BF1$ característico de la LLA *Phi-like*.
- LLA-T: todos los pacientes presentaban un cariotipo normal o no valorable. Sin embargo, el OGM detectó reordenamientos en 7/10 pacientes como $GATA3::RUNX1$, $STIL::TAL$ o $PICALM::MLLT10$.
- LMA: el OGM halló en 3 casos el reordenamiento críptico $NUP98::NSD1$.
- MF: todos los casos con cariotipo no valorable fueron evaluados por el OGM a través de muestra de SP lo que permitió aplicar las escalas de estimación del pronóstico en todos los pacientes.
- SMD: los casos con cariotipo no valorable SMD con fibrosis pudieron ser caracterizados, se detectó un reordenamiento $MECOM::CCDC26$ y en otro caso una delección $5q23.2q34$ críptica al cariotipo y FISH.

Conclusiones: Este trabajo demuestra que la integración del OGM en la rutina diaria de un laboratorio de citogenética de un hospital terciario tiene una evidente utilidad en el diagnóstico y pronóstico de las neoplasias oncohematológicas.

SEHH - NEOPLASIAS MIELOIDES CON MUTACIÓN DE *NPM1*

CS-011. La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con mutaciones típicas de LMA (*NPM1*, *FLT3* o *CEBPA*) identifican un grupo de LMMC alto riesgo independientemente del CPSS molecular

Sandra Castaño Díez¹; Inés Zugasti¹; Xavier Calvo²; Alejandro Avendaño³; Elvira Mora⁴; José Falantes⁵; Gemma Azaceta⁶; Mariam Ibáñez⁷; Tzu Chen⁸; Cristina Notario⁹; Neus Amer¹⁰; Mónica López-Guerra¹; Carlos Jiménez-Vicente¹; Daniel Esteban¹; María Rozman¹; Leonor Arenillas²; María Díez-Campelo³; Blanca Xicoy¹¹; Jordi Esteve¹; Marina Díaz-Beyá¹

¹Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. ²Hospital del Mar. Barcelona. ³Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ⁴Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁶Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. ⁷Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. ⁸Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ⁹Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. ¹⁰Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma de Mallorca. ¹¹Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

Introducción: La LMMC se asocia en pocas ocasiones con mutaciones típicas de LMA como *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA* e *IDH1/2* (LMAmut). Se desconoce en parte su significado clínico y si su presencia nos debería hacer modificar su tratamiento asemejándolo al de la LMA.

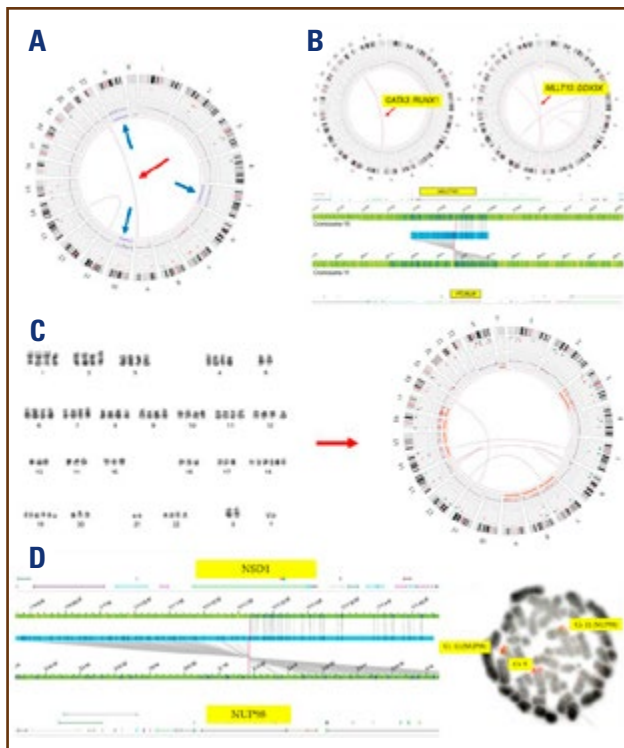


Fig. 2. Casos seleccionados de leucemia aguda evaluados mediante OGM. A. Paciente diagnosticado de LLA-B con cariotipo y Fish no valorable. El OGM reveló una $t(9;22)(q34.12;q11.23)$ que implica el reordenamiento $BCR::ABL1$, trisomía de los cromosomas X, 5 y 10 junto con deleciones del brazo corto de cromosoma 7 (región 7p22.3 – 7p11.2) que implica la pérdida del gen *IKZF1* y otra delección del brazo corto del cromosoma 9 (región 9p24.3 – 9p13.1) que implica la pérdida de los genes *CDKN2A* y *CDKN2B*. B. Se detallan 3 casos diagnosticados de LLA-T con un cariotipo normal en los que se detectan los reordenamientos señalados. C. Paciente con diagnóstico de LLA-B con cariotipo compatible con fórmula hiperdiploide $\checkmark 80-90,XXYY,inc[cp9]/46,XY[7]$. Sin embargo, el OGM revela un cariotipo hipodiploide de por FISH. D.

Objetivo: Describir las características clínico-biológicas, pronósticas y tratamientos recibidos en pacientes con LMMC con LMAmut.

Material y métodos: Se analizaron 122 pacientes diagnosticados de LMMC entre 1998-2022, con NGS al diagnóstico (incluyendo pacientes diagnosticados de LMMC con mutLMA del GESMD).

Resultados: Identificamos 26 pacientes con mutación de *IDH2* (todas c.419G > A p.(Arg140Gln)), 11 con *IDH1*, 10 con *NPM1*, 6 con *CEBPA* (4 bZIP) y 7 con *FLT3* (Fig. 1A y Tabla 1). La mediana de seguimiento fue de 10 años (IC 95 %, 8-11). Las características de los pacientes con *IDH1/2mut* no fueron signi-

ficativamente distintas al resto (Tabla 2). Dos pacientes recibieron un inhibidor de *IDH*, como rescate tras la recaída postTPH, persistiendo un paciente con respuesta completa tras 4 años. Los pacientes con mutaciones de *NPM1*, *FLT3* y *CEBPA* presentaron características de peor pronóstico. Por ello agrupamos los pacientes con estas mutaciones en una categoría llamada CFNmut ($n = 17$) (Tabla 2). Los pacientes CFNmut ($n = 17$) frente a CFNwt ($n = 92$) eran más jóvenes (60 vs 71 años, $p = 0.04$), tenían más leucocitos (19.6 vs $7.7 \times 10^9/L$, $p = 0.005$), monocitos (28 vs 19% , $p = 0.02$), blastos (13 vs 4% , $p < 0.001$), anemia (85 vs 113 g/L, $p = 0.006$) y dependencia transfusional (70.6 vs 21.7% , $p < 0.001$). Pertenecían a la variante mieloproliferativa

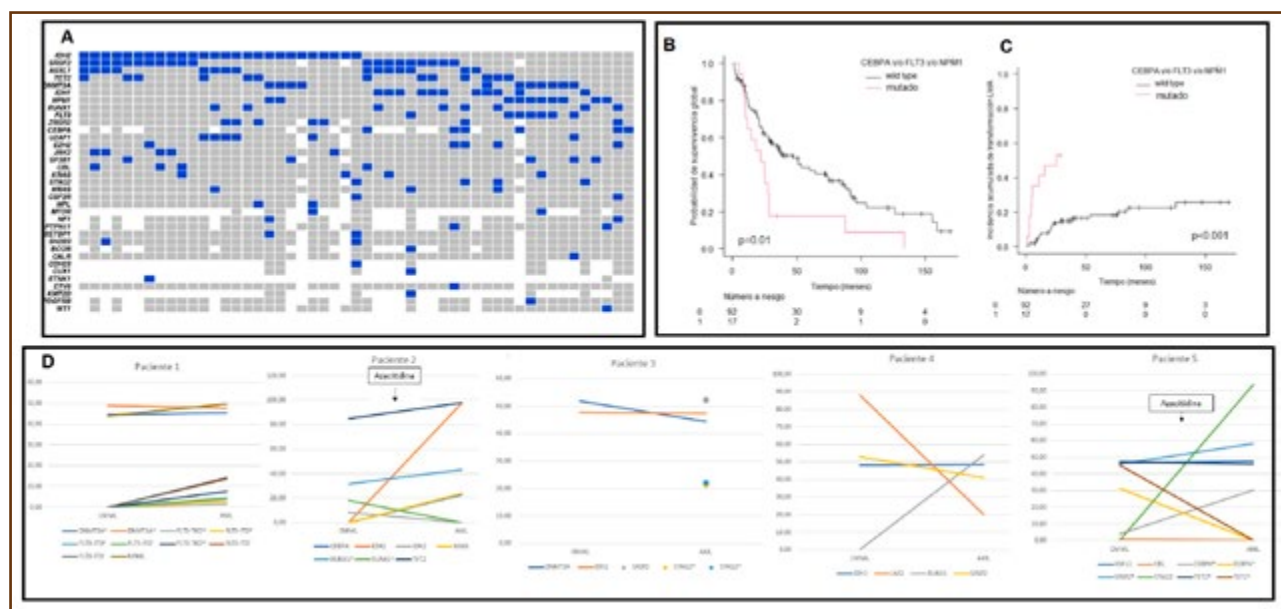


Fig. 1. A. Mutaciones al diagnóstico de los pacientes que presentan al menos una mutación en *CEBPA* y/o *FLT3* y/o *IDH1/2* y/o *NPM1*. B. Supervivencia global. C. Incidencia acumulada de transformación a LMA en aquellos pacientes CFNmut frente a aquellos CFNwt. D. Representación de VAF de los genes mutados al diagnóstico de la LMMC y LMA de 5 pacientes con muestra pareada disponible. Los símbolos representan diferentes variantes de mutaciones (* y ^).

Tabla 1. Mutaciones al diagnóstico			
Número de pacientes	Codón	Proteína	VAF (%) (mediana, rango)
<i>IDH2</i>			
26	c.419G>A	p.(Arg140Gln)	41 (1.9-50)
<i>IDH1</i>			
4	c.395G>A	p.(Arg132His)	31 (16-45)
3	c.394C>T	p.(Arg132Cys)	13 (5-21)
1	c.298C>T	p.(Arg100Ter)	51.75
1	c.122+2T>G	splicing	18.2
2	No disponible		

Continúa en la página siguiente

Tabla 1 (Cont.). Mutaciones al diagnóstico			
Número de pacientes	Codón	Proteína	VAF (%) (mediana, rango)
<i>NPM1</i>			
5	c.863_864insTCTG	p.(Trp288CysfsTer12)	41 (37-44)
4	c.772_773insTCTG	p.(L258fs)	5.6 (33-39)
1	c.861_862insTGCA	p.(L287fs)	30.77
<i>CEBPA</i>			
1	c.998G>C	p.(Arg333Pro)	5.4
1	c.971T>A	p.(Leu324Gln)	33.05
1	c.890G>T	p.(Arg297Leu)	7.38
1	c.48_49insGGCTAA	p.(Ser16.Ser17insGly*)	4
	c.700_710dupAGCCCGCACCC	p.(Pro239Argfs*83)	31.2
1	c.C631T	p.(Q211X)	42.94
	c.430_431insGCGGGCGTAAAAA ACTACC	p.(P144fs)	41.4
1	c.T410A	p.(L137Q)	27.72
<i>FLT3*</i>			
5	TKD		
1	c.2503G>T	p.(Asp835Tyr)	30.36
1	c.2516A>G	p.(Asp839Gly)	7.7
1	c.1879G>A	p.(Ala627Thr)	51.41
1	c.A1993C^	p.(M665L)	13.87
	c.G1992A^	p.(M664I)	13.55
1	c.T1771G^^	p.(Y591D)	25.71
	c.A1715G^^	p.(Y572C)	28.9
3	ITD		11.6 (5.5-30)

*Un paciente presentó una variante *FLT3*-TKD y una ITD. De aquellas mutaciones que están presentes en más de un paciente indicamos la mediana y rango de VAF. De aquellas mutaciones presentes en un único paciente indicamos el % de VAF.

(64.7 vs 29.3 %, $p = 0.01$), LMMC-2 (88.2 vs 14.3 %, $p < 0.001$), CPSS y CPSS-Mol de alto riesgo (87.5 vs 30.1 %, $p < 0.001$; 86.7 vs 44.6 %, $p = 0.004$). Tuvieron mayor necesidad de tratamiento (88.2 vs 37 %, $p < 0.001$), antes (0.9 vs 4.5 meses, $p < 0.001$) y con más frecuencia recibieron quimioterapia (QT) (70.6 vs 6.5 %, $p < 0.001$) y TPH (58.8 vs 12 %, $p < 0.001$). La supervivencia (SG) de los pacientes CFNmut fue más corta (22 vs 47 meses, $p = 0.01$) y con mayor incidencia acumulada de transformación a LMA a 2 años (47 % vs 14 %, $p < 0.001$) (Figs. 1 B

y C). En el análisis multivariado identificamos CFNmut con valor pronóstico adverso independiente de la edad y CPSS-Mol (HR 2.99, IC 95 % 1.45-6.14, $p < 0.003$). La SG de aquellos que recibieron QT fue más larga (25 vs 9 meses, $p < 0.001$). Diez recibieron TPH con una OS mediana postTPH de 19 meses y una CIR-2 años del 50 % (IC 95 %, 16-77). Tres pacientes recibieron sorafenib tras una recaída molecular postTPH, presentando 2 una respuesta prolongada. Disponíamos de muestras pareadas de 5 pacientes (diagnóstico LMMC-transformación LMA) (Fig. 1D). La

Tabla 2. Características clínicas de pacientes al diagnóstico con mutaciones en CEBPA, FLT3, NPM1

Características al diagnóstico	CEBPAmut (n=6)	CEBPAwt (n=103)	p	FLT3mut (n=7)	FLT3wt (n=119)	p	NPM1mut (n=10)	NPM1wt (n=112)	p	CFNmut (n=17)	CFNwt (n=92)	p
Edad, años mediana (rango)	61 (50-76)	71 (28-95)	NS	58 (55-73)	71 (28-95)	0.03	59 (47-86)	71 (28-95)	NS	60 (47-86)	71 (28-95)	0.04
Sexo (hombre/mujer) n (%)	6/0 (100/0)	78/25 (75.7/24.3)	NS	6/1 (85.7/14.3)	85/29 (74.8/25.2)	NS	7/3 (70/30)	85/27 (75.9/24.1)	NS	14/3 (82.4/17.6)	70/22 (76.1/23.9)	NS
Leucocitos, x10 ⁹ /L mediana (rango)	9.6 (3.6-78)	8.3 (2.4-94)	NS	22 (12-56)	7.6 (2.4-94)	0.02	20 (9.8-31)	7.6 (2.4-94)	0.005	19.6 (3.6-78)	7.7 (2.4-94)	0.005
Neutrófilos, mediana (rango)	2.2 (0.4-4.1)	4 (0.4-40)	NS	9.2 (2.2-20)	3.5 (0.4-41)	0.04	5 (2-20)	3.5 (0.4-41)	NS	5.2 (0.4-41)	3.8 (0.4-40)	NS
Monocitos, mediana (rango)	1.4 (1.1-29)	1.8 (0.5-34)	NS	3.4 (1.5-24)	1.7 (0.5-34)	0.02	5 (1.5-12)	1.6 (0.5-34)	0.04	3.4 (1.1-29)	1.7 (0.5-34)	0.07
% Monocitos, mediana (rango)	23 (15-36)	21 (10-62)	NS	28 (10-42)	22 (10-62)	NS	28 (10-62)	21.2 (10-61)	NS	28 (10-62)	19 (10-61)	0.02
PLT, x10 ⁹ /L mediana (rango)	98 (39-207)	112 (7-982)	NS	70 (13-110)	127 (7-982)	0.02	73 (13-133)	126 (7-982)	NS	73 (13-207)	121 (7-982)	NS
Hb, g/L mediana (rango)	98 (54-133)	109 (49-159)	NS	85 (49-88)	113 (64-161)	0.02	81 (49-105)	113 (64-161)	0.007	85 (49-133)	113 (65-159)	0.006
Blastos MO, % mediana (rango)	12 (10-19)	4 (0-19)	0.03	16 (4.5-19)	4 (0-19)	<0.001	14 (1-19)	4 (0-19)	0.02	13 (1-19)	4 (0-18)	<0.001
Anomalías citogenéticas n (%)	2 (33.3)	20 (21.5)	NS	2 (28.6)	21 (20)	NS	1 (11.1)	22 (21.4)	NS	4 (25)	18 (21.7)	NS
Riesgo citogenético, n (%)												
Bajo	4 (66.7)	75 (72.8)	NS	5 (71.4)	86 (74.8)	NS	8 (80)	83 (74.1)	NS	12 (70.6)	67 (72.8)	NS
Intermedio	1 (16.7)	8 (7.8)		2 (28.6)	7 (6.1)		1 (10)	8 (7.1)		3 (17.6)	6 (6.5)	
Alto	0	10 (9.7)		0	11 (9.6)		0	11 (9.8)		0	10 (10.9)	
Relacionado al tratamiento, n (%)	0	4 (4.1)	NS	0	5 (4.7)	NS	0	5 (4.8)	NS	0	4 (4.6)	NS
Clasificación FAB, n (%)												
mielodisplásica	3 (50)	68 (66)	NS	1 (14.3)	80 (69.8)	0.006	3 (30)	78 (69.6)	0.03	6 (35.3)	85 (70.7)	0.01
mieloproliferativa	3 (50)	35 (34)		6 (85.7)	35 (30.4)		7 (70)	34 (30.4)		11 (64.7)	27 (29.3)	
Clasificación ICC/OMS 2022 n (%)												
LMMC-1	0	80 (78.4)	<0.001	1 (14.3)	87 (76.3)	0.002	1 (10)	87 (78.4)	<0.001	2 (11.8)	78 (65.7)	<0.001
LMMC-2	6 (100)	22 (21.6)	1	6 (85.7)	27 (23.7)		9 (90)	24 (21.6)		15 (88.2)	13 (14.3)	
CPSS n (%)												
Bajo	0	32 (34.4)		0	39 (37.1)		0	39 (37.9)		0	32 (38.6)	
Intermedio-1	1 (16.7)	27 (29)	NS	0	32 (30.5)	0.004	1 (11.1)	31 (30.1)	0.001	2 (12.5)	28 (31.3)	<0.001
Intermedio-2	4 (66.6)	28 (30.1)		6 (85.7)	27 (25.7)		8 (88.9)	25 (24.3)		12 (75)	20 (24.1)	
Alto	1 (16.7)	6 (6.5)		1 (14.3)	7 (6.7)		0	8 (7.8)		2 (12.5)	5 (6)	
CPSS dicotómico n (%)												
Bajo + intermedio-1	1 (16.7)	59 (63.4)	0.03	0	71 (67.8)	<0.001	1 (11.1)	70 (68)	0.001	2 (12.5)	58 (69.9)	<0.001
intermedio-2 + alto	6 (83.3)	34 (36.6)		7 (100)	34 (32.4)		8 (88.9)	33 (32)		14 (87.5)	25 (30.1)	
CPSS-Mol n (%)												
Bajo	0	20 (23.8)		0	23 (24)		0	23 (24.5)		0	20 (27)	
Intermedio-1	1 (20)	22 (26.2)	NS	0	26 (27.1)	0.03	1 (12.5)	25 (26.6)	0.003	2 (13.3)	21 (28.4)	0.01
intermedio-2	1 (20)	25 (29.8)		5 (83.3)	26 (27.1)		7 (87.5)	24 (25.5)		9 (60)	17 (23)	
Alto	3 (60)	17 (20.2)		1 (16.7)	21 (21.8)		0	22 (23.4)		4 (26.7)	16 (21.6)	
CPSS-Mol dicotómico n (%)												
Bajo + intermedio-1	1 (20)	42 (50)	NS	0	49 (51)	0.03	1 (12.5)	48 (51.1)	0.06	2 (13.3)	41 (55.4)	0.004
intermedio-2 + alto	4 (80)	42 (50)		6 (100)	47 (49)		7 (87.5)	46 (48.9)		13 (86.7)	33 (44.6)	
Dependencia transfusional n (%)	3 (50)	29 (28.2)	NS	7 (100)	28 (24.8)	<0.001	28 (80)	27 (24.5)	0.001	12 (70.6)	20 (21.7)	<0.001
Pacientes recibieron tratamiento modificador n (%)	5 (83.3)	44 (42.7)	0.09	6 (85.7)	45 (39.1)	0.02	9 (90)	42 (37.5)	0.002	15 (88.2)	34 (37)	<0.001
Respuesta a quimioterapia n (%)												
Respuesta completa	3 (75)	9 (84.3)	NS	5 (83.3)	7 (58.3)	NS	6 (85.7)	6 (54.5)	0.07	9 (75)	3 (50)	NS
Respuesta parcial	0	1 (7.1)		0	1 (8.3)		1 (14.3)	0		1 (8.3)	0	
Ausencia de respuesta	1 (25)	4 (28.6)		1 (16.7)	4 (33.3)		0	5 (45.5)		2 (16.7)	3 (50)	
Tiempo al tratamiento, mediana (rango)	1.6 (0.3-4.3)	2.9 (0.07-112)	NS	0.7 (0.3-3.1)	3 (0.07-112)	0.03	0.75 (0.07-5.8)	3 (0.1-112)	NS	0.9 (0.07-5.8)	4.5 (0.1-112)	<0.001
Trasplante alogénico n (%)	4 (66.7)	17 (16.5)	0.01	5 (71.4)	17 (14.8)	0.002	6 (60)	16 (14.3)	0.002	10 (58.8)	11 (12)	<0.001
Supervivencia global mediana (IC 95%)	15 (0.4-29)	37 (16-57)	0.01	28 (4-52)	38 (19-57)	NS	25 (0.1-52)	37 (16-58)	NS	22 (9-36)	47 (27-67)	0.01
Incidencia acumulada de transformación a LMA a los 2 años % (IC 95%)	33 (2-74)	18 (11-27)	NS	57 (13-86)	15 (9-22)	<0.01	40 (11-69)	15 (9-23)	<0.01	47 (21-70)	14 (8-22)	<0.001

mayoría de mutaciones relacionadas a LMA se mantuvieron en el momento de la LMA y aparecieron mutaciones en los genes de la vía de señalización (*FLT3*, *NRAS*), transcripción (*RUNX1*, *CEBPA*) y cohesinas (*STAG2*).

Conclusiones: Los pacientes con LMMC CFNmut tienen peor pronóstico independientemente del CPSS-Mol. Se benefician de un manejo más agresivo tipo LMA con QMT y TPH, cuando sea posible. Es interesante señalar que algunos pacientes se pueden beneficiar de tratamiento dirigidos a dianas, aprobados para LMA.

Financiación: ISCIII, “PI19/01476” y “PI22/01660”, cofinanciado por la Unión Europea; Emili-Letang (HCPB).

SEHH - RETOS ACTUALES EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

CS-012. Efecto de la respuesta inmune inducida por ponatinib en pacientes candidatos a discontinuación de tratamiento (ensayo Ponazero)

M. Manzanares¹; F. Ramos-Martín¹; G. Casado-Fernández¹; M. Torres¹; E. Mateos¹; J. C. Hernández-Boluda²; L. F. Casado-

Montero³; M. T. Gómez-Casares⁴; R. Ayala-Díaz⁵; B. Xicoy Cirici⁶; F. Ferrer-Marín⁷; G. Orti⁸; R. de Paz-Arias⁹; S. Osorio Prendes¹⁰; R. Pérez López¹¹; E. Mora Castera¹¹; C. Ruiz Nuño¹²; A. Jiménez¹³; C. Boque¹⁴; M. Sierra¹⁵; J. Martínez-Lopez⁵; S. Rodríguez-Mora¹; M. Coiras¹; V. García-Gutiérrez¹⁶

¹Unidad de Inmunopatología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ²Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. ³Hospital Universitario de Toledo. Toledo. ⁴Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁶Hospital German Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. ⁷Hospital General Universitario Morales Messeguer. Murcia. ⁸Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ⁹Hospital Universitario La Paz. Madrid. ¹⁰Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ¹¹Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ¹²Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ¹³Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga. ¹⁴Hospital Duran i Reynals-ICO. Barcelona. ¹⁵Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ¹⁶Servicio de Hematología y Hemoterapia. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: La discontinuación de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) es ya un nuevo objetivo terapéutico. Desafortunadamente, únicamente un porcentaje reducido de pacientes podrá finalmente discontinuar el tratamiento. El 50 % de los pacientes candidatos a una interrupción de tratamiento (criterios de la ELN) podrán discontinuar sin objetivarse pérdida de respuesta, mientras que el resto experimentarán una recaída, siendo necesaria la reintroducción de tratamiento. Como posibles mecanismos relacionados con la discontinuación, se ha postulado el papel de la respuesta inmune.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la respuesta inmune inducida por ponatinib dentro del ensayo clínico Ponazero.

Material y métodos: Para este estudio se recogieron muestras de 9 pacientes dentro del ensayo exploratorio de fase II NCT04043676, multicéntrico, abierto, de un solo brazo. En dicho estudio, se seleccionaron a pacientes tratados durante un tiempo mínimo de 4 años con imatinib y que habían alcanzado una respuesta molecular profunda (RMP) mantenida. Todos recibieron un año de tratamiento de consolidación con ponatinib 15 mg/día antes de la discontinuación. Se tomaron muestras de sangre antes de comenzar el tratamiento con ponatinib, después de 1 año de tratamiento y 3, 6 y 12 meses después de la interrupción para monitorizar la recaída de LMC. En el caso de recaída, se tomó una muestra de sangre en el momento de recaer y 3 meses después de reintroducir imatinib. Se realizó un análisis longitudinal del fenotipo de poblaciones citotóxicas mediante citometría de flujo. Se evaluó la funcionalidad de estas células midiendo la actividad caspasa-3 en una monocapa de células TZM-bl infectadas 48h con la cepa NL4.3_wt del VIH y cocultivadas con las células de sangre periférica de los participantes.

Resultados:

- 5 participantes (55,5 %) no recayeron de LMC 12 meses después de la interrupción de ponatinib (Grupo No Recaída); 4 participantes (44,4 %) recayeron después de 5,5 meses (IQR 4,25-6,75) de interrupción de ponatinib (Grupo Recaída).

- Los niveles de células *natural killer* (NK), que se relacionan con una menor susceptibilidad a recaer de LMC durante la remisión libre de tratamiento (TFR), estaban aumentados en el Grupo No Recaída en el comienzo del estudio. Estos niveles se mantuvieron elevados durante todo el seguimiento ($p = 0.0391$) y eran 2 veces superiores a los presentados por el Grupo Recaída ($p = 0.0145$) un año después de discontinuar ponatinib (Fig. 1A).
- Las células NK del Grupo No Recaída presentaban mayor expresión en superficie del marcador de desgranulación CD107a, que se relaciona con una mayor actividad citotóxica (3 veces superiores a los 3 meses de discontinuar; $p = 0.0143$).
- No se observaron cambios significativos en los niveles de linfocitos T CD8+ entre ambos grupos, pero sí en la expresión de CD107a que se mantuvo elevada en el Grupo No Recaída 1 año después de discontinuar ponatinib ($p = 0.0469$).
- La actividad citotóxica de células de sangre periférica del Grupo No Recaída fue 3,5 veces superior en el Grupo No Recaída ($p = 0.0390$) en el momento de discontinuar ponatinib, y se mantuvo elevada 1 año después ($p = 0.069$) (Fig. 1B).

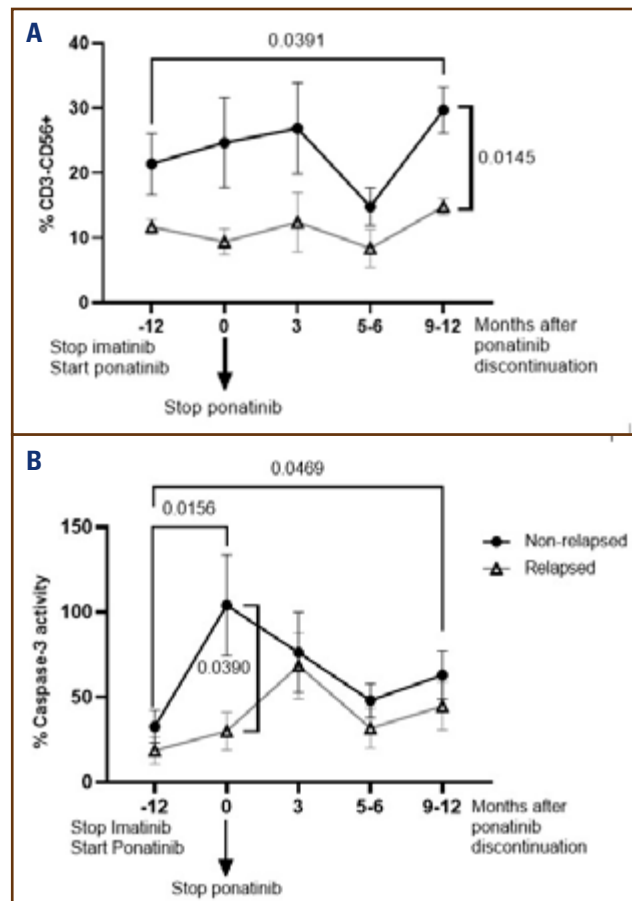


Fig. 1.

Conclusiones: El tratamiento de intensificación con ponatinib consolidó la respuesta antileucémica inducida por el tratamiento a largo plazo con imatinib, pero no ha sido suficiente para estimular esta respuesta en los participantes que presentaban bajos niveles de NK con reducida capacidad citotóxica. Más estudios son necesarios para identificar las causas de recaída durante la discontinuación, pero estos resultados indican que los niveles de células NK en sangre y su capacidad citotóxica son biomarcadores que se deben evaluar en todos los pacientes antes de considerar la discontinuación.

Fuentes de financiación: Incyte.

SETH - ENDOTELIO Y PLAQUETA: PUENTES E INTERSECCIONES ENTRE LA CIENCIA BÁSICA Y LA CLÍNICA

CS-013. Perfil protrombótico de pacientes adultos con trombocitopenia inmune

Elena Monzón Manzano; M.^a Teresa Álvarez Román; Elena García Arias-Salgado; Paula Acuña Butta; M.^a Isabel Rivas Pollmar; Mónica Martín Salces; Sara García Barcenilla; Víctor Jiménez Yuste; Nora V. Butta Coll

Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

Introducción: La trombocitopenia inmune (PTI) cursa habitualmente con plaquetas bajas, aunque estos pacientes no suelen tener manifestaciones hemorrágicas graves. El inicio del tratamiento y su elección depende de la evolución del recuento plaquetario y de la sintomatología que presenten. Los pacientes con PTI podrían presentar características funcionales y clínicas distintas que dependen del grado de participación de los mecanismos etiopatogénicos involucrados en el desarrollo de la enfermedad. Se ha descrito que los pacientes con PTI tienen mayor riesgo trombótico, en particular, aquellos esplenectomizados.

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue determinar el potencial procoagulante del plasma de los pacientes, identificar posibles mecanismos procoagulantes y el efecto de los tratamientos sobre los pacientes con PTI.

Material y métodos: Se incluyeron 36 controles, y 65 pacientes > 18 años con PTI crónica: 18 sin tratamiento, 15 tratados con corticoides, 23 con AR-TPO y 9 esplenectomizados. La sangre se extrajo en tubos de citrato. El conteo celular se hizo con Coulter Ac.T Diff cell counter. A partir de sangre completa se obtuvo plasma rico en plaquetas (PRP) y plasma libre de plaquetas (PFP). También se prepararon plaquetas lavadas con ACD y resuspendidas en HEPES. La actividad procoagulante del plasma se determinó en PFP por trombinografía automática calibrada (CAT) activando con PPP-Low. La exposición de fosfatidilserina se determinó en las plaquetas lavadas midiendo la unión de anexina V-FITC. El DNA celular libre (cfDNA) y la actividad procoagulante asociada a los PLs de las MPs se midieron en PFP con kits comerciales. Para identificar el origen celular y la composición de las micropartículas (MPs), se usó Anexina V-FITC y anticuerpos monoclonales marcados con PE contra antígenos específicos: plaquetas (CD41), eritrocitos (CD235), monocitos (CD14), células endoteliales (CD31) y leucocitos (CD45). Los datos se analizaron con SPSS v17.0. Valores de $p < 0,05$ fueron significativos.

Resultados: Todos los pacientes de PTI, generaron más trombina que el grupo control. El *lagtime* se vio acortado en pacientes con esplenectomía (Fig. 1). Los pacientes tratados con AR-TPO exponían más PS que los controles y que los pacientes con PTI sin tratamiento o tratados con corticoides. Además, el grupo tratado con AR-TPO presentó mayor concentración de cfDNA en el plasma. En los experimentos en los que medimos la actividad procoagulante asociada a MPs incluimos un grupo de pacientes esplenectomizados. Todos los pacientes con PTI excepto los tratados con corticoides tenían más actividad procoagulante asociada a MPs (Fig. 2). El estudio del origen celular de las MPs se evaluó en 4 pacientes esplenectomizados, 3 de ellos con un recuento de plaquetas dentro del rango normal y 1 con trombopenia (Fig. 3A). Se observó variabilidad en el número total de MPs y que 3 de los pacientes tenían más MPs que el grupo control (Fig. 3B). Este aumento de MPs fue fundamentalmente a expensas de un aumento de MPs procedentes de plaquetas y monocitos (Figs. 3 E y G).

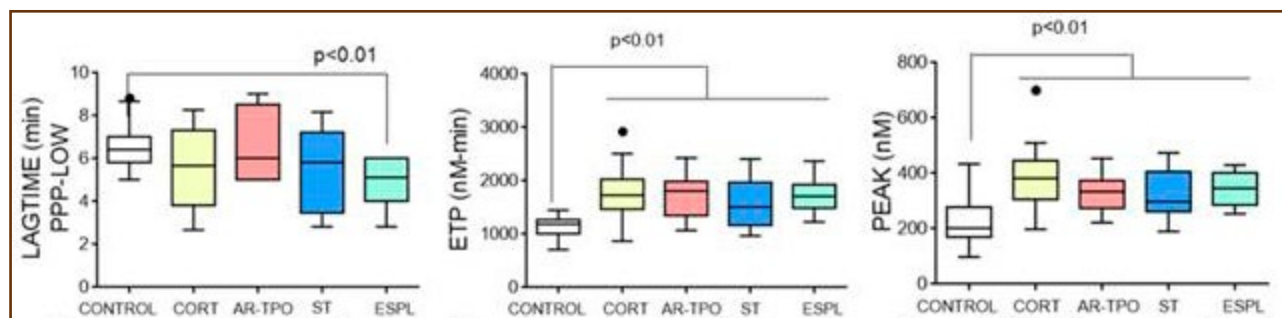


Fig. 1. La actividad procoagulante del plasma se determinó por trombinografía automática calibrada (CAT). Se muestra el "lagtime": tiempo desde el inicio hasta que se forma 10 nM de trombina; el pico: máximo de trombina generada; y potencial endógeno de trombina (ETP): cantidad total de trombina generada. El análisis estadístico se realizó con ANOVA y diferencias de $p < 0,05$ se consideraron significativas. Se muestran los resultados del grupo control y de los pacientes con PTI de los diferentes grupos: CORT: tratados con corticoides; AR-TPO: tratados con agonistas del receptor de trombopoyetina; ST: sin tratamiento; ESPL: esplenectomizados.

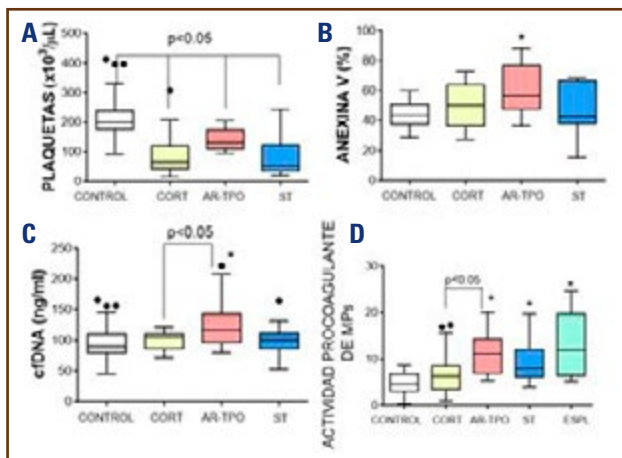


Fig. 2. A. Recuento de plaquetas. B. Exposición de fosfatidilserina en las plaquetas lavadas evaluada por la unión de anexina V-FITC. C. cfDNA (DNA celular libre) se midió en plasma con un ensayo fluorimétrico. D. Actividad procoagulante asociada a micropartículas (MPs). El análisis estadístico se realizó con ANOVA. Diferencias de $p < 0,05$ se consideraron significativas. El asterisco indica diferencias respecto con el grupo control (*). Se muestran los resultados del grupo control y de los pacientes con PTI de los siguientes grupos: CORT: tratados con corticoides; AR-TPO: tratados con agonistas del receptor de trombopoyetina; ST: sin tratamiento; ESPL: esplenectomizados.

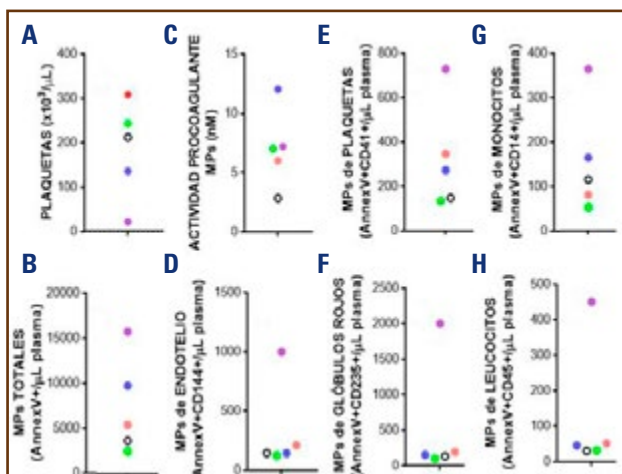


Fig. 3. A. Número de plaquetas. B-H. Micropartículas celulares (MPs) en 4 pacientes con PTI esplenectomizados (círculos de colores) y la media de un grupo control sano. B. Número total de MPs. C. Actividad procoagulante asociada a MPs. D. MPs de endotelio. E. MPs de plaquetas. F. MPs de glóbulos rojos. G. MPs de monocitos. H. MPs de leucocitos. Las MPs se analizaron por citometría de flujo. Las MPs se marcaron con AnnexinV-FITC y un anticuerpo específico marcado con PE para cada tipo celular.

Conclusiones: Los pacientes con PTI presentaron un aumento en la capacidad procoagulante del plasma. La actividad procoagulante asociada a MPs también estaba elevada excepto en pacientes tratados con corticoides. El grupo de pacientes con PTI tratados con AR-TPO tenía más signos de apoptosis plaquetaria

y más cantidad de cfDNA en plasma. Estos resultados sugieren la importancia de evaluar las condiciones del paciente (edad, hábitos, antecedentes trombóticos, etc) para elegir el tratamiento terapéutico más adecuado para ellos.

Financiado por ISCIII-Fondos FEDER FIS22/01489 y FIS19/00772.

SEHH - TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: DEL LABORATORIO AL DOMICILIO DEL PACIENTE

CS-014. Una estrategia dirigida a reducir la exposición a antibióticos en el trasplante alogénico protege a la microbiota intestinal y reduce la incidencia de enfermedad injerto contra receptor aguda

Ildefonso Espigado Tocino¹; Nancy Rodríguez-Torres; Silvia Jiménez-Jorge²; Lucrecia Yáñez Sansegundo³; Lourdes Vázquez López⁴; Carlos Solano Vercet⁵; MI Kwon⁶; Manuela Aguilar-Guisado⁷; Sara Fernández-Luis⁸; Alejandro Avendaño Pita⁴; Ariadna Pérez-Martínez⁵; Rebeca Bailén⁶; Nazaret Domínguez-Velasco⁸; Laura de la Torre-Corona⁹; Francisco José Márquez-Malaver¹; Carmen Limón Ramos⁷; Julio Cerrillo Matilla¹⁰; Clara María Rosso-Fernández²; Claudio Alba¹¹; José Antonio Pérez-Simón¹²; María Eugenia Pachón Ibáñez¹³

¹Hospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS/CSIC). Universidad de Sevilla. Sevilla. ²Hospital Universitario Virgen Rocío-Clinical Research and Clinical Trials Support Unit. Sevilla. ³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Oviedo. ⁴Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ⁵Hospital Clínico Universitario de Valencia-INCLIVA. Valencia. ⁶Hospital General Universitario Gregorio Marañón-Institute of Health Research Gregorio Marañón. Madrid. ⁷Hospital Universitario Virgen del Rocío-IBiS. Sevilla. ⁸Hospital Universitario Virgen del Rocío-IBiS. Sevilla. ⁹Hospital Universitario Virgen Macarena-IBiS. Sevilla. ¹⁰Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS/CSIC). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ¹¹Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ¹²Hospital Universitario Virgen del Rocío-Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS/CSIC). Universidad de Sevilla. Sevilla. ¹³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC, ISCIII). Madrid

Introducción: La disminución de alfa-diversidad de la microbiota intestinal (MBi) puede aumentar la incidencia de EICR aguda (EICRa) en el aloTPH. La antibioterapia (Anti-B) puede reducir la diversidad de la microbiota.

Objetivo: Comparar el impacto en la microbiota y en incidencia de EICRa de dos estrategias de Anti-B.

Material y métodos: Estudio prospectivo, multicéntrico, comparativo, observacional, de manejo antibiótico en aloTPH. Inclusión: ≥ 18 a. Exclusión: TPH previo (*clinicaltrials.gov* NCT03727113). *Estrategia de Optimización (EO)* (2 centros): 1) No profilaxis, 2) Manejo neutropenia febril: 2a. escalada/

desescalada de Anti-B empírica, 2b. Cambio a Anti-B de espectro reducido si estabilización clínica, 2c. No ampliación de espectro en persistencia de fiebre si estabilidad clínica, 2d. Suspender anti-B combinada tras 72h si indicado. 2e. Suspender Anti-B empírica independiente de cifra de neutrófilos y duración de neutropenia si cumplen $\geq 72h$: i. afebril, ii. resolución de signos, síntomas y complementarias, iii. Constantes vitales normales. 3) Simplificación Anti-B según antibiograma. 4) Tratamiento etiológico de bacteriemia primaria no complicada: 7d si buena evolución. *Estrategia Estándar (EE)* (3 centros): 1) Profilaxis Anti-B. 2) No obligación de estrategias de optimización. Seguimiento 2 años, 4 visitas preestablecidas, colección prospectiva de muestras biológicas y datos clínicos en CRDe. Análisis de alfa-diversidad de MBI días -7, 0, +7 y +28 ($\pm 2d$): secuenciación genética ribosomal 16S (*Illumina MiSeq platform*), análisis bioinformático *Amplicon Sequence Variants (ASVs)*. Análisis estadístico en *Jimenez S, BMJ Open 2020*. Aprobación CCEE y obtención de CIs.

Resultados: Se incluyeron 209 pts: 104 en EO, 105 en EE. Mediana de días de anti-B entre d-7 y d+21: EO = 10 (5-22) vs EE = 32 (26-46) $p < 0,001$ (Fig. 1). La alfa-diversidad de MBI fue superior en EO vs. EE en cada punto de análisis ($p < 2.2e^{-16}$) (Fig. 2). Incidencia acumulada de EICRa a d+100 (mortalidad como riesgo competitivo): EO = 36.1 % vs EE = 55.3 %;

Carga global de antibioterapia entre día -7 y +21 por Estrategias				
	Total	Estándar	Optimización	p-value
Días con AntiB	19 (10-32)	29 (17-46)	12 (4-22)	<0.001
Número de antiB	3 (2-4)	3 (2-5)	2 (1-4)	<0.001
DOTs/100	92.86 (39.13-140.91)	120.71 (96.33-166.96)	40.91 (20.83-85.71)	<0.001

Días con AntiB: mediana de días recibiendo al menos una dosis de un antibiótico.
 Número de antiB: mediana de antibióticos recibidos por paciente.
 DOTs/100: número de días recibiendo antibióticos por cada 100 días a riesgo.

Antibióticos más usados entre día -7 y +21 por Estrategias				
	Total (%)	Estándar (%)	Optimización (%)	p-value
Quinolonas (prophylaxis)	107 (51.2)	105 (100)	2 (1.92)	<0.001
Piperazina-Isobactam	150 (71.77)	76 (72.38)	74 (71.15)	0.844
Cefepima	16 (7.84)	2 (1.9)	14 (14.14)	0.001
Carbapenems	97 (46.03)	65 (61.9)	32 (31.07)	<0.001
Cefalosporinas	37 (18.23)	15 (14.42)	22 (22.22)	0.150
Glicopeptidos	113 (54.85)	76 (72.38)	37 (36.63)	<0.001
Aminoglicosidos	92 (45.54)	46 (43.81)	46 (47.42)	0.606

Carbapenems: Imipenem, Meropenem. Cefalosporinas: Cefepime, Ceftazidim, Ceftriaxona, Cefazolina, Cefotaxim. Glicopeptidos: Vancomycin, Teicoplanin. Aminoglicosidos: Amikacin.

Fig. 1.

Estudio multivariante de factores de riesgo para EICR aguda		
Variable	HR	p
Injerto de sangre periférica	1,21 (IC95% 0,57-2,52)	0,61
Donante no emparentado	1,39 (IC95% 0,86-2,23)	0,17
Profilaxis-EICR distinta de Ciclofosfamida postrasplante	1,26 (IC95% 0,76-2,08)	0,36
Acondicionamiento mieloablatoivo	1,56 (IC95% 1,02-2,37)	0,03
Estrategia de Optimización de antibioterapia	0,59 (IC95% 0,35-0,98)	0,04
Reducción de α -diversidad de la microbiota (índice inverso de Simpson entre 0 y 0,9)	1,64 (IC95% 1,08-2,50)	0,02

La Estrategia de Optimización de antibioterapia redujo el riesgo de EICRa un 47,30%

Fig. 2.

$p = 0.009$ (análisis *ad hoc en* TPH de sangre periférica: EO: 38.4 % vs EE: 56.1 %; $p = 0.02$). MRT+100: EO: 8,6 % vs EE = 10,5 %; ($p = ns$) (Fig. 2). Factores de menor riesgo de EICRa: mayor diversidad alfa ($p < 0.0001$) y abundancia de *Blautia* ($p = 0.003$). Factores de riesgo de EICRa con sig. estadística en análisis multivariante: acond. mieloablatoivo (HR 1,56; 95 %CI 1.03-2,38; $p = 0.03$), índice inv-Simpson < 0.90 -menor alfa-diversidad- (HR 1,65; 95 %CI 1.08-2.51; $p = 0.02$) y EO (HR 0,59; CI95 % 0.36-0,98; $p = 0.04$) (Fig. 3). Supervivencia global a 2 años: EO = 46.3 % vs EE = 20.7 %; ($p = ns$). Mortalidad de causa infecciosa a 2 años: EO = 9,72 % vs EE = 10.54 % ($p = ns$).

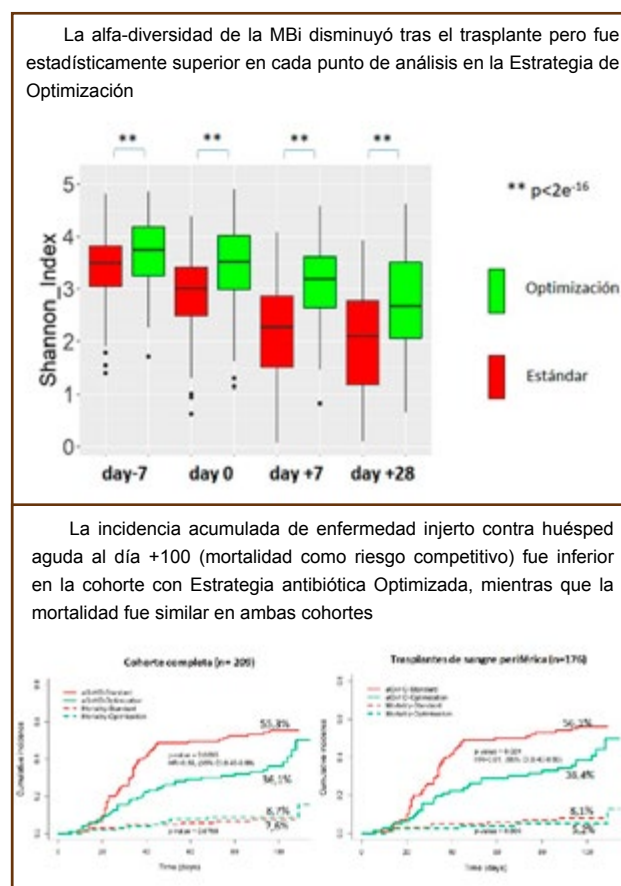


Fig. 3.

Conclusiones:

- Una estrategia predefinida diseñada para reducir la exposición a antibióticos de receptores de alotrasplante preserva la diversidad alfa de la microbiota intestinal y reduce la incidencia de EICR aguda sin afectar la mortalidad infecciosa o global ni la supervivencia a largo plazo.
- La exposición antibiótica peri-trasplante debe considerarse factor de riesgo para EICR aguda en ensayos clínicos y en la práctica clínica.

SETH - TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO: LAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO QUE VIENEN Y LAS QUE SE QUEDAN

CS-015. Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, para evaluar la profilaxis cardioembólica en pacientes con cáncer y tratamiento oncoespecífico: análisis intermedio del Registro PROCECAN

Elena Pina Pascual¹; Pedro Moliner Borja²; Olga Gavín Sebastián³; Mireia Constans Cot⁴; Carmen Salvador Coloma⁵; M.^a Asunción Esteve Pastor⁶; Pilar Llamas Sillero⁷; Begoña Fernández Jiménez⁸; Reyes Aguinaco Culebras⁹; Meritxell López de la Fuente¹⁰; Jacobo Rogado Revuelta¹¹; María Marcos Jubilar¹²; Laia Belarte Tornero¹³; Ángel Bernardo Gutiérrez¹⁴; Martín Ruiz Ortiz¹⁵; Elena Fortuny Frau¹⁶; Teresa Quintanar Verdúñez¹⁷; Carlos Aguilar Franco¹⁸; Ana Isabel Ferrer Pérez¹⁹; Dolores Tàssies Penella²⁰

¹Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ²Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ³Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. ⁴Althaia Xarxa Assistencial Universitaria de Manresa. Manresa, Barcelona. ⁵Hospital de Xàtiva. Xàtiva, Valencia. ⁶Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ⁷Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ⁸Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles. Madrid. ⁹Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona. ¹⁰Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa, Barcelona. ¹¹Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. ¹²Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. ¹³Hospital del Mar. Barcelona. ¹⁴Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ¹⁵Hospital Reina Sofía. Córdoba. ¹⁶Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. ¹⁷Hospital Universitario de Elche. Elche, Alicante. ¹⁸Hospital General de Santa Bárbara. Soria. ¹⁹Hospital Obispo Polanco. Teruel. ²⁰Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

Introducción: La presencia de un cáncer activo supone un riesgo superior al 20 % de sufrir FA. Actualmente, alrededor de un 25 % de los pacientes con cáncer padecen FA. El riesgo de tromboembolismo y de complicaciones hemorrágicas es mayor entre la población con cáncer y tratamiento oncoespecífico. A pesar del volumen, la evidencia científica para establecer la estrategia de anticoagulación óptima sigue siendo pobre, ya que sistemáticamente estos pacientes han sido excluidos de los estudios clínicos.

Objetivo: Describir la profilaxis antitrombótica en los pacientes con cáncer y patología cardioembólica (FA y/o prótesis valvulares mecánicas), que están recibiendo tratamiento oncoespecífico en la vida real. Identificar factores de riesgo asociados a eventos tromboembólicos y hemorrágicos.

Material y métodos: El Registro PROCECAN es un estudio no intervencionista, nacional, observacional, prospectivo, multicéntrico y multidisciplinar. Los parámetros registrados incluyen características basales de los pacientes: edad, sexo, peso, talla, función renal y cifra de plaquetas. Antecedentes de la patología cardioembólica y del tratamiento antitrombótico previo al inicio del tratamiento oncoespecífico. Características de la enfermedad

oncológica y del tratamiento. Se describirá cual es la estrategia antitrombótica utilizada durante el tratamiento oncológico en la práctica clínica habitual y su relación con los eventos clínicos trombóticos y hemorrágicos. Para ello, se registrarán todos los eventos trombóticos (ictus isquémico, AIT, embolia sistémica, y síndrome coronario agudo) y hemorrágicos a los 6 y 12 meses. La gravedad de la hemorragia se clasifica según los criterios de la ISTH en; hemorragia fatal, hemorragia grave y hemorragia no-grave clínicamente relevante (HNGCR).

Resultados: Desde noviembre/21 se han incluido 207 pacientes procedentes de 19 centros españoles. En 195 pacientes la indicación de la profilaxis antitrombótica es una FA (CHA₂DS₂-VASc medio de 3.37 ± 1.41) y 12 son portadores de prótesis valvulares mecánicas (6 aórtica, 5 mitral, 1 doble prótesis). La mediana de edad es de 74 años y el 61 % son varones. Se han incluido pacientes con tumores sólidos y hematológicos. El tipo de tumor se describe en la tabla 1. Todos los pacientes estaban en tratamiento oncológico activo en el momento de la inclusión (107 quimioterapia, 31 tratamiento hormonal, 4 fármacos antiangiogénicos, 32 inhibidores de la tirosin cinasa, 49 inmunomoduladores). El 34.5 % de los pacientes tiene el tumor localizado, el 26.7 % localmente avanzado y el 38.8 % tiene metástasis a distancia. El 86.7 % de los pacientes reciben algún tipo de profilaxis antitrombótica; ACODs 72.8 % (apixabán 57.4 %, edoxabán 20.5 %, rivaroxabán 11.5 %, dabigatrán 10.6 %), AVK 12.4 %, HBPM a dosis terapéutica 9.47 %, HBPM a dosis intermedia 4.73 % y HBPM profiláctica 0.59 %. En el momento del corte, 90 pacientes han completado 6 meses de seguimiento y 34 han finalizado los 12 meses. Se han registrado 7 eventos hemorrágicos (2 hemorragias graves, 2 HNGCR y 3 hemorragias fatales) y 3 embolias sistémicas. El tratamiento antitrombótico y las características de los eventos se describen en la tabla 2. Veinte pacientes han fallecido, en 3 de ellos la causa fue una hemorragia, 14 pacientes fallecieron por la progresión de la enfermedad oncológica, 2 pacientes por sepsis y en 1 paciente la causa fue cardiovascular.

Tabla 1. Localización del tumor

n = 207	
Localización	n (%)
Colon-recto	24 (11.6 %)
Páncreas	8 (3.86 %)
Esófago-gástrico	7 (3.38 %)
Pulmonar	30 (14.5 %)
SNC	3 (13.5 %)
Ginecológico	6 (2.90 %)
Mama	28 (13.5 %)
Urológico	6 (2.9 %)
Próstata	9 (4.35 %)
Linfoma	19 (9.18 %)
Mieloma	20 (9.66 %)
Otras	47 (22.73 %)

Tabla 2. Tipo de evento y profilaxis antitrombótica		
	Tipo de evento	Profilaxis antitrombótica
6 meses (n = 90)		
Eventos hemorrágicos (n = 7)	Hemorragia fatal	HBPM dosis intermedia
	Hemorragia grave (SNC)	HBPM dosis intermedia
	Hemorragia grave (renal)	AVK
	Hemorragia fatal	No
	Hemorragia fatal	No
	HNGCR (hematuria)	Dabigatrán 110 mg/12 h
	Hemorragia fatal	No
Eventos trombóticos (n = 3)	Embolia sistémica	AAS
	Embolia sistémica	Apixabán 2.5 mg/12 h
	Embolia sistémica	Apixabán 2.5 mg/12 h
12 meses (n = 34)		
Eventos hemorrágicos (n = 1)	HNGCR (digestiva)	Apixabán 5 mg/12 h
Eventos trombóticos (n = 0)	-	-

Conclusiones: Los resultados del Registro PROCECAN permitirán recopilar datos clínicos de las características de los pacientes con cardiopatía embolígena que están en tratamiento oncológico, de cuál es la profilaxis antitrombótica utilizada en nuestro ámbito y relacionarlos con el riesgo de complicaciones trombóticas y hemorrágicas.

Fuentes de financiación del trabajo: Rovi, Pfizer, B ohering Ingelheim, Daiichi-Sankyo.

SEHH - NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS FILADELFIA NEGATIVAS

CS-016. La inhibición dual JAK2/IRAK1 con pacritinib previene la transformación en un modelo murino de mielofibrosis-like asociado a sobreactivación de NF-κB

Ernesto José Cuenca-Zamora¹; María José López Poveda²; Pedro Jesús Guijarro-Carrillo³; María Luz Morales¹; María Luisa

Lozano¹; Rocío González-Conejero¹; Constantino Martínez²; Raúl Teruel-Montoya¹; Francisca Ferrer-Marín¹

¹Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. Murcia. ²CIBERER-ISCIII (U-765). ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción: La inflamación desempeña un papel clave en el desarrollo y progresión de las neoplasias mieloproliferativas (NMP). A este estado inflamatorio contribuyen tanto el clon maligno como el no maligno. NF-κB es una vía inflamatoria y de las principales inductoras de carcinogénesis inducida por la inflamación, y es regulada por miR-146a, inhibiendo *IRAK1/TRAF6*. Ratones deficientes en *miR-146a* desarrollan, con el envejecimiento, un fenotipo similar a la mielofibrosis (MF-“like”). Nuestro grupo ha demostrado que este fenotipo conlleva un aumento de la señalización STAT3; y que, en pacientes con NMP, la variante rs2431697-TT, asociada a menores niveles de miR-146a, se vincula a mayor riesgo de progresión a MF secundaria (Leukemia, 2020). Pacritinib, inhibidor oral multiquinasa con especificidad anti-JAK2/IRAK1, es eficaz en la reducción del tamaño del bazo y en el control de síntomas en pacientes con MF y plaquetas inferiores a $50 \times 10^9/L$. Sin embargo, se desconocen los mecanismos por los que, sin inhibir JAK1, mejora los síntomas y la fibrosis.

Objetivo: Evaluar si la inhibición de *IRAK1*, y por tanto de la ruta NF-κB, puede prevenir el desarrollo de mieloproliferación y fibrosis, utilizando un modelo de MF-“like” sin mutaciones *driver*.

Material y métodos: Ratones *miR-146a*^{-/-} (KO) de tres meses fueron tratados *ad libitum* 3 (3m) o 6 meses (6m) con pienso con pacritinib (250 mg/kg/día). Se emplearon ratones KO y *wild-type* (WT) alimentados sin pacritinib (“no tratados”) como controles (n = 8-10/grupo). A punto final (6 o 9 meses de edad), se evaluaron recuentos celulares en sangre periférica; histología en médula ósea (MO); tamaño, peso, arquitectura (ratio pulpa blanca/roja), hematopoyesis extramedular (número y porcentaje de megacariocitos displásicos), y expresión de STAT3, pTyr-STAT3, STAT5, IRAK1 y p65 mediante *Western blot* (WB) en el bazo.

Resultados: De acuerdo con su fenotipo MF-“like”, los ratones KO, comparados con los WT, mostraron a ambas edades, citopenias (Fig. 1, ver página siguiente); esplenomegalia con focos de hematopoyesis extramedular (Figs. 2 A y B, ver página siguiente); y fibrosis reticulínica con osteosclerosis en MO (Fig. 3). Los lisados de bazo en ratones KO (vs WT) mostraron niveles indetectables de STAT5, IRAK1 y p65, y ligeramente superiores de pTyr-STAT3 y STAT3, debido a la mieloproliferación y a la pérdida de arquitectura del bazo (relación pulpa blanca/roja) (Fig. 2C). Tras el tratamiento con pacritinib, los ratones KO (vs KO no tratados) mostraron un aumento significativo de las plaquetas (3m: $p < 0,01$; 6m: $p < 0,0001$) sin empeoramiento de la anemia (Fig. 1); reducción significativa y progresiva de la esplenomegalia (1,4 y 7 veces a los 3m y 6m, respectivamente); mejor conservación de la arquitectura esplénica (3m, $p < 0,05$; 6m, $p < 0,05$) y menos focos de hematopoyesis extramedular (3m, $p < 0,01$; 6m, $p < 0,0001$) (Figs. 2 A y B). Con la recuperación de la arquitectura del bazo, se observó una normalización parcial de los niveles de las proteínas examinadas por WB, con niveles y un perfil semejante al observado en ratones WT

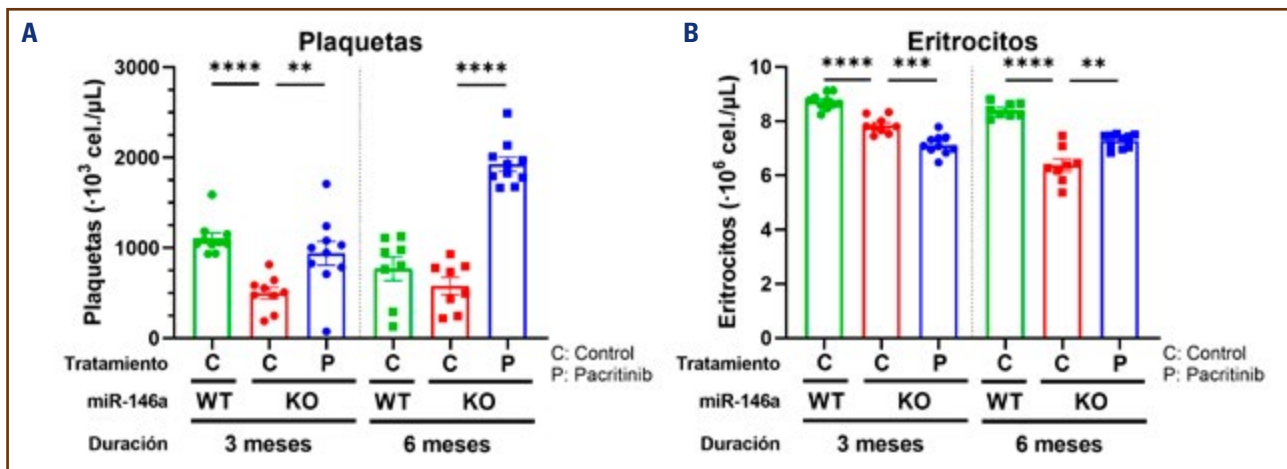


Fig. 1. Recuentos celulares en sangre periférica (SP). Niveles de (A) plaquetas y (B) eritrocitos en SP de ratones WT y KO. Las gráficas representan la media ± SEM. * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$; **** $p \leq 0.0001$.

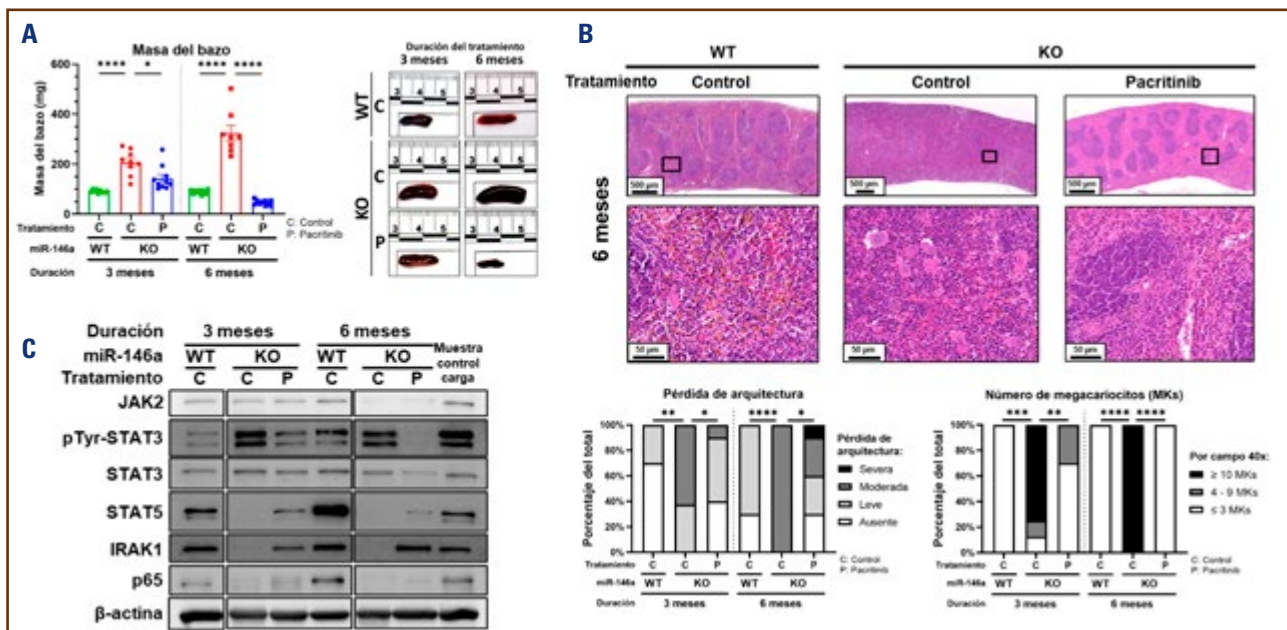


Fig. 2. Análisis macroscópico, microscópico y molecular del bazo. A. Masa del bazo en el punto final e imagen representativa de cada grupo (media de la masa del bazo). B. Arriba: fotografías a aumentos 5x y 40x de secciones longitudinales de bazo con tinción de hematoxilina-eosina, representativas de cada grupo tras 6 meses de tratamiento (mediana de la pérdida de arquitectura). Abajo: análisis histológico de la pérdida de arquitectura y contajes de megacariocitos en el bazo murino. C. Western blot de proteínas de las rutas JAK/STAT y NF- κ B, a partir de lisados totales de células del bazo murino. Imagen representativa (ratones hembra) de 9 experimentos. Las imágenes fueron recortadas para eliminar dos calles. Las gráficas representan media ± SEM (A) o porcentaje del total (B). * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$; **** $p \leq 0.0001$.

(Fig. 2C). El análisis histológico de la MO reveló que pacitrinib previno la fibrosis reticulínica ($p < 0,001$) y la osteosclerosis ($p < 0,05$) (Fig. 3, ver página siguiente) observada en los ratones KO no tratados.

Conclusiones: En este modelo *in vivo* MF-”like”, esencial para estudiar el componente inflamatorio de la MF sin mutacio-

nes *driver*, la inhibición dual JAK2/IRAK1 previene el desarrollo de trombocitopenia, esplenomegalia, hematopoyesis extramedular y fibrosis de la MO. En base a nuestros hallazgos, la mejoría de los síntomas en pacientes con MF en tratamiento con pacitrinib, que no inhibe JAK1, se explicaría por la inhibición de NF- κ B a través de IRAK1.

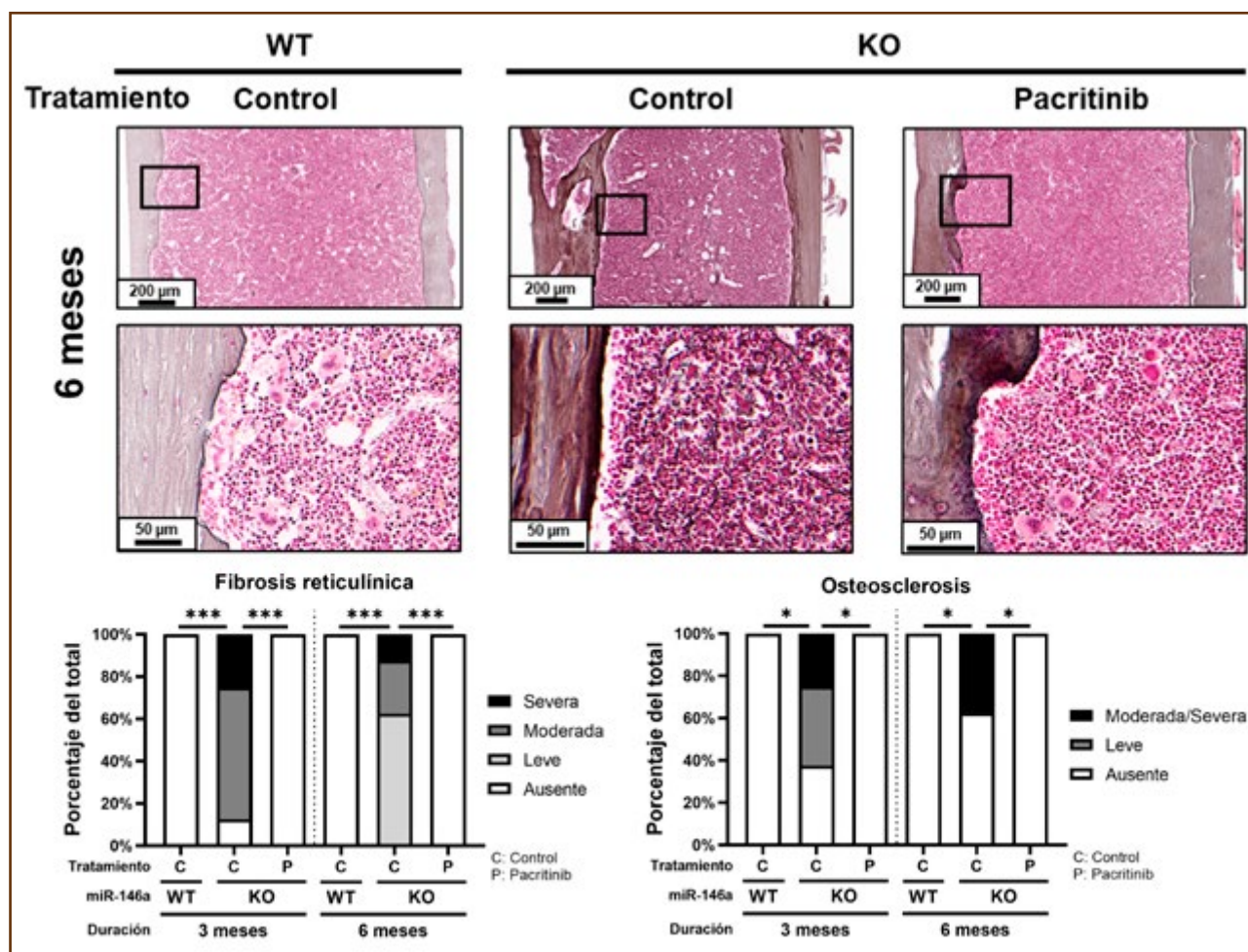


Fig. 3. Análisis histológico de la médula ósea (MO). Arriba: fotografía a aumentos 5x y 40x de secciones longitudinales de MO de fémures de ratón con tinción de reticulina, representativas de cada grupo tras 6 meses de tratamiento (mediana de fibrosis reticulínica). Abajo: análisis histológico de la fibrosis reticulínica y osteosclerosis de la MO murina. Las gráficas representan el porcentaje del total. *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.0001.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III: PI20/00136, PI21/00347; Fundación Séneca: 20644/JLI/18; Ministerio de Universidades de España: FPU18/03189; Next Generation EU: PMP21/00052; CTI BioPharma Corp.: CFE/BI/72-19.

SEHH - AVANCES EN EL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

CS-017. BV-AVD como tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en estadio avanzado: estudio en vida real. Experiencia del Grupo GELTAMO

Marta Peña Domingo¹; Carmen Martínez Muñoz²; María del Rocío Figueroa Mora³; María Belén Navarro Matilla⁴;

Carmen M. Alonso Prieto⁵; Nicholas Kelleher⁶; M. Jimena Cannata Ortiz⁷; Blanca Sánchez-González⁸; Lucía Villalón Blanco⁹; Alessandra Comai¹⁰; María Teresa Encuentra Martí¹; Eva Domingo-Domènech¹; Anna Sureda Balari¹

¹Servicio de Hematología Clínica. Hospital Duran i Reynals-Institut Català d'Oncologia. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ²Servicio de Hematología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. ³Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. ⁴Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Majadahonda, Madrid. ⁵Servicio de Hematología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ⁶Servicio de Hematología. Hospital Universitari de Girona Doctor Josép Trueta-Institut Català d'Oncologia. Girona. ⁷Servicio de Hematología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. ⁸Servicio de Hematología. Hospital del Mar-Parc Salut Mar. Barcelona. ⁹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Madrid. ¹⁰Servicio de Hematología. Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès, Barcelona

Introducción: En 2019 se aprobó en Europa el tratamiento con brentuximab vedotina, doxorubicina, vinblastina y dacarba-

zina (BV-AVD) para pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en estadio IV al debut, pero en España su uso es limitado. El presente estudio describe la experiencia en vida real del uso de BV-AVD en pacientes (pts) con LHc en estadio IV de nuevo diagnóstico en el marco del Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 43 pacientes con LHc en estadio IV *de novo* tratados con BV-AVD entre febrero de 2016 y febrero de 2023 en 10 centros en España. Los pacientes recibieron tratamiento con BV-AVD los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, con un máximo de 6 ciclos. La discontinuación temprana (DT) se definió como la proporción de pacientes que no completaron los 6 ciclos de tratamiento por cualquier causa. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión modificada (SLPm), definida según el artículo original (Connors JM, NEJM 2018). Los objetivos secundarios fueron la tasa de respuestas completas (RC) al finalizar el tratamiento, la supervivencia global (SG), la toxicidad y la tasa de DT.

Resultados: La mediana de edad fue de 38,3 años (rango 16-76) y 26 (60,5 %) pts eran varones. El subtipo histológico más frecuente fue esclerosis nodular (55,8 %) y 13 (30,2 %) pts tenían un IPS de alto riesgo. Once (25,6 %) pacientes no hubieran cumplido criterios de inclusión del estudio ECHELON-1 (Tabla 1). De los 43 pacientes estudiados, 40 habían completado el tratamiento en el momento del análisis. Con una mediana (rango) de seguimiento de 17 meses (5,8-76,4), la SLPm (95 % intervalo de confianza [95 %IC]) a los 2 años fue del 88,2 % (45,2 - 100) (Fig. 1).

Tabla 1. Características clínicas y resultados de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en estadio avanzado tratados con brentuximab vedotina, doxorubicina vinblastina y dacarbazina como tratamiento de primera línea en nuestra serie	
Características clínicas de la serie	n = 43
Sexo, n (%)	
Hombre	26 (60,5)
Mujer	17 (39,5)
Media de edad (min, máx.), años	38,3 (16-73)
Edad ≥ 60	4 (9,3)
Subtipo histológico	
EN	24 (55,8)
CM	7 (16,3)
RL	1 (2,3)
DL	2 (4,7)
No especificado	9 (20,9)
Presencia de síntomas B al diagnóstico, n (%)	30 (69,8)
Afectación extranodal al diagnóstico, n (%)	
No	5 (11,6)
Sí	38 (88,4)
1 localización extranodal	23 (68,5)
> 1 localización extranodal	15 (39,5)
Masa mediastínica, n (%)	20 (46,5)

Continúa en la columna siguiente

Tabla 1 (Cont.). Características clínicas y resultados de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en estadio avanzado tratados con brentuximab vedotina, doxorubicina, vinblastina y dacarbazina como tratamiento de primera línea en nuestra serie

Características clínicas de la serie	n = 43
Enfermedad voluminosa, n (%)	13 (30,2)
Estadio IV, n (%)	43 (100)
IPS	
Bajo riesgo (0-1)	3 (7)
Riesgo intermedio (2-3)	26 (60,5)
Alto riesgo (4-7)	13 (30,2)
No disponible	1 (2,3)
ECOG	
0-1	36 (83,7)
≥ 2	7 (16,3)
PET/TC realizado al diagnóstico*	42 (97,7)
Afectación medular sospechada por PET/TC	25 (59,5)
Criterios de exclusión del ECHELON-1, n (%)	11 (25,6)
< 18 años	4 (9,3)
FEVI < 50 %	1 (2,3)
Hepatitis B pasada (antiHbc+)	1 (2,3)
VIH	1 (2,3)
Neoplasia activa concomitante	2 (4,6)
Hb < 80 g/L sin evidencia de infiltración medular.	1 (2,3)
ECOG > 2	1 (2,3)
Resultados de la serie	n = 40
Respuesta en el PET-2, n (%)	
RC	30 (75)
RP	9 (22,5)
EE	1 (2,5)
Respuesta en PET de fin de tratamiento, n (%)	
RC	37 (92,5)
EE	1 (2,5)
Progresión	2 (5)

Min: mínimo; Max: máximo; EN: esclerosis nodular; CM: celularidad mixta; RL: rico en linfocitos; DL: depleción linfocítica; IPS: International Prognostic Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IRC: insuficiencia renal crónica. *En un paciente no se realizó PET/TC al diagnóstico por status clínico (ECOG 4) en contexto de crisis comiciales paraneoplásicas con estudio negativo para infiltración de SNC u otras lesiones.

Ningún paciente falleció durante el seguimiento. En la evaluación de fin de tratamiento, 37 (92,5 %) pacientes alcanzaron RC, 1 (2,5 %) presentó enfermedad estable (EE) y 2 (5 %), progresión de la enfermedad. Todos los pacientes que presentaban RC en el PET-2 (n = 30) mantuvieron la respuesta al final de tratamiento. De los 9 pacientes que estaban en RP por PET-2, 6 alcanzaron RC y 2 progresaron al finalizar el tratamiento. El paciente con EE por PET-2 mantuvo la misma valoración al final del tratamiento. Cinco (12,5 %) pacientes recibieron segunda línea de tratamiento (2 por progresión y 1 por respuesta insatisfactoria [EE] al finalizar

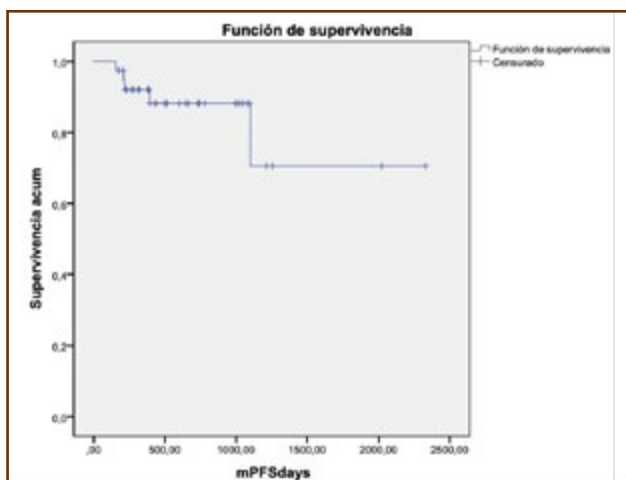


Fig. 1. Supervivencia libre de progresión modificada de la serie.

el tratamiento; y 2 por recaída de la enfermedad a lo largo del seguimiento). Cuatro (10 %) pacientes presentaron DT por efectos adversos (1), infecciones (2) u otros motivos (1). Nueve (22,5 %) pacientes presentaron retrasos de dosis por episodios de neutropenia febril. El 57,5 % de los pacientes recibieron 12 dosis de BV. La mitad de los pacientes precisaron de ajuste (32,5 %) u omisión (17,5 %) de dosis a lo largo del tratamiento. Tras la reducción, no se pudo incrementar la dosis de BV en ningún paciente. El principal motivo para ajuste u omisión de dosis fue la neuropatía periférica (65 %). La mediana de dosis omitidas fue de 2. No se observó ningún caso de toxicidad pulmonar (Tabla 2).

Tabla 2. Características del tratamiento, exposición y modificaciones de dosis	
Características del tratamiento recibido	n = 40
Número total de dosis administradas	
BV	
Media	10,76
Mediana	12
Min., máx.	5, 12
Doxorubicina	
Media	11,63
Mediana	12
Min., máx.	5, 12
Vinblastina	
Media	11,49
Mediana	12
Min., máx.	5, 12
Dacarbazina	
Media	11,63
Mediana	12
Min., máx.	5, 12
Discontinuación temprana, n (%)	
No	36 (90)
Si	4 (10)

Continúa en la columna siguiente

Tabla 2 (Cont.). Características del tratamiento, exposición y modificaciones de dosis	
Características del tratamiento recibido	n = 40
Causas de discontinuación temprana, n (%)	
Efectos adversos	1 (25)
Infecciones	2 (50)
Otras	1 (25)
Dosis inicial de BV, mg/kg, n (%)	
1,2	39 (97,5)
1,8	1 (2,5)
Pacientes que precisan de algún tipo de ajuste/ omisión de dosis de BV, n (%)	
Ajuste de dosis	
No	20 (50)
Si	27 (67,5)
Omisión de dosis (sin ajuste previo)	
No	33 (82,5)
Si	7 (17,5)
Ajuste de dosis y posterior discontinuación	
No	30 (75)
Si	10 (25)
Dosis de BV omitidas, n (%)	
Media	2,6
Mediana	2
Min., máx.	1, 6
Motivos para ajuste/omisión de dosis de BV, n (%)	
Ajuste	
Neuropatía periférica	13/20 (65)
Sensitiva G1-2	3/20 (15)
Sensitiva G3	2/20 (10)
Sensitiva grado no especificado	7/20 (35)
Motora G2	1/20 (5)
Omisión	
Neuropatía	1/7 (14)
No especificado	6/7 (86)
Min: mínimo; Max: máximo; BV: brentuximab vedotina; discontinuación temprana: definida como la proporción de pacientes que no completaron los 6 ciclos de tratamiento por cualquier causa.	

Conclusiones: El uso de BV-AVD en vida real para el tratamiento del LHC en estadio IV de nuevo diagnóstico parece seguro y muestra una SLPm similar a la reportada en el ensayo clínico pivotal ECHELON-1 (88,2 % vs 82,1 %).

SEHH - TERAPIAS GÉNICAS EN ANEMIAS CONGÉNITAS

CS-018. Nanopartículas de ARNm como potencial tratamiento para la beta-talasemia y otras anemias congénitas. Prueba de concepto

A. B. Pérez-Oliva¹; C. Lachaud²; J. van Asbeck-van der Wijst³; J. M. Moraleda⁴; M. Blanquer-Blanquer⁴; M. Sánchez Villalobos⁴; V. Navarro Ramírez¹; E. Salido Fierrez⁵

¹Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria. Murcia, España. ²Cancer Research Center of Marseille. Aix-Marseille University. Inserm, CNRS. Institut Paoli-Calmettes, CRCM. Marseille, Francia. ³Mercurna BV. Oss. Países Bajos. ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ⁵Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción: El ARN mensajero (ARNm) se ha probado recientemente como una modalidad de terapia que puede desarrollarse rápidamente y emplearse con alta eficacia y baja toxicidad. En comparación con la terapia génica basada en ADN, el ARNm tiene ventajas significativas que incluyen una mayor seguridad intrínseca (no integradora), un menor costo de desarrollo y requisitos reglamentarios menos estrictos para la aprobación clínica. En el proyecto NANEMIAR financiado por la Unión Europea, aprovechamos estos beneficios con un doble objetivo: En primer lugar desarrollar un nanomedicamento único en su tipo para la anemia congénita. Nuestra propuesta de terapia basada en ARNm dirigida a la médula ósea contribuye al primer plan estratégico de Horizon Europe (2021-2024) para terapias nuevas y avanzadas para enfermedades no transmisibles y se espera que sea una gran mejora con respecto a las opciones de tratamiento actuales en términos de eficacia y seguridad. En segundo lugar, brindamos conocimientos críticos sobre la administración de polinucleótidos no virales dirigidos, con una plataforma que se puede explotar para la terapia celular y génica de próxima generación en un contexto más amplio.

Material y métodos: Hemos creado un consorcio que combina el exclusivo conocimiento de la orientación celular y el ARNm de la biotecnología holandesa Mercurna con dos excelentes socios de investigación (de España (IMIB-FFIS) y Francia (CNRS)) que han demostrado experiencia en el campo de la anemia con una parte afiliada: el servicio de hematología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El proyecto se centra en la beta-talasemia, y pretende combinar un modelo de ratón

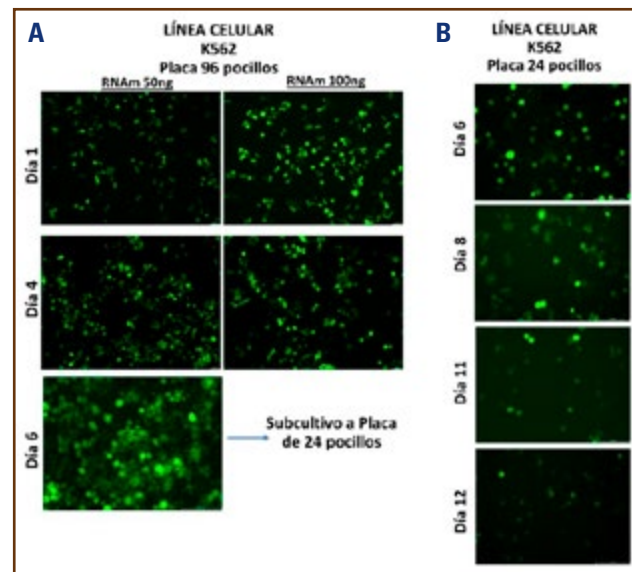


Fig. 1. Expresión y estabilidad de GFP codificado en ARNm en la línea celular K562.

establecido de dicha enfermedad, así como material de pacientes para el desarrollo de un nuevo tratamiento para tratar las anemias congénitas.

Resultados: Hemos realizado una prueba de concepto para ver la expresión y duración de este mRNA en células K562. Una de las preocupaciones del grupo es que la estabilidad del RNAm, no sea suficiente y la expresión sea muy baja o corta en el tiempo. Como se observa en la [figura 1](#) se ha logrado expresar la proteína GFP codificada en ARNm más allá de los 10 días, teniendo incluso que subcultivar las células por su alta tasa de crecimiento.

Conclusiones: La expresión y duración del ARNm perdura más allá de 10 días, lo que abre una ventana terapéutica para corregir la expresión de determinadas proteínas deficitarias en las anemias congénitas.

Sesión Plenaria

Moderadores:

Dra. M.^a Victoria Mateos Manteca

*Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.
Presidenta de la SEHH*

Dr. Joan Carles Reverter Calatayud

*Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.
Presidente de la SETH*

Dr. Jesús F. San-Miguel Izquierdo

*Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.
Presidente del Comité Científico de la SEHH*

Dr. Santiago Bonanad Boix

*Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia
Presidente del Comité Científico de la SETH*

SP-001. RACGAP1, el nuevo gen en anemia diseritropoyética congénita autosómica recesiva tipo IIIB: pacientes, mutaciones, estudios funcionales y modelo en zebrafish

G. Hernández¹; L. Romero-Cortadellas²; A. Bañón³; X. Ferrer-Cortès⁴; V. Venturi¹; M. Dessy-Rodríguez²; M. Olivella³; A. Husami⁴; I. C. Pérez-De-Soto⁵; R. M. Morales-Camacho⁶; A. Villegas⁷; F. A. González-Fernández⁸; M. Morado⁹; T. A. Kalfa¹⁰; O. Quintana-Bustamante¹¹; S. Pérez-Montero¹¹; C. Tornador¹²; B. Alsina¹³; J. C. Segovia¹⁴; M. Sánchez⁴

¹Departamento de Ciencias Básicas, Grupo Iron Metabolism: Regulation and Diseases. Universitat Internacional de Catalunya (UIC). Sant Cugat del Vallès. Barcelona, España. ²BloodGenetics S.L. Diagnóstico en Enfermedades Hereditarias de la Sangre. Esplugues de Llobregat. Barcelona, España. ³Departamento de Ciencias Básicas. Grupo Iron Metabolism: Regulation and Diseases. Universitat Internacional de Catalunya (UIC). Sant Cugat del Vallès. Barcelona, España. ⁴Departamento MELIS. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona, España. ⁵División de Tecnología Celular. Unidad Innovadora Biomédica. Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid, España. ⁶División de Tecnología Celular. Unidad Innovadora Biomédica. Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid. ⁷Departamento de Biociencias. Facultad de Ciencias y Tecnología (FCT). Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC). Vic. Barcelona, España. ⁸División de Genética Humana. Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati. Cincinnati, Ohio. EE. UU. ⁹Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati. Cincinnati, Ohio. EE. UU. ¹⁰Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Unidad de Gestión Clínica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla, España. ¹¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS/CISC/CIBERONC). Universidad de Sevilla. Sevilla, España. ¹²Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España. ¹³Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España. ¹⁴Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cincinnati. Cincinnati, Ohio. EE. UU. ¹⁵División de Hematología. Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati. Cincinnati, Ohio. EE. UU.

Introducción: La anemia diseritropoyética congénita (ADC) tipo IIIa está causada por mutaciones dominantes en el gen KIF23 que codifica para la proteína MKLP1. Nuestro grupo ha descubierto recientemente que la forma autosómica recesiva de ADC (tipo IIIB) está causada por mutaciones en el gen RACGAP1 (Rac GTPase-activating protein 1). Las proteínas MKLP1 y RACGAP1 forman el complejo tetramérico centralspindlin, una estructura subcelular que está involucrada en citocinesis celular.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo la secuenciación del exoma completo (WES) y secuenciación Sanger en 3 familias con CD4IIIb. Estudiamos las consecuencias funcionales (multinucleación, enucleación y macrocitosis) de las mutaciones de RACGAP1 en diferentes líneas celulares, en líneas celulares immortalizadas linfoblastoides (LCLs) de pacientes y en células CD34+ aisladas de sangre periférica de los pacientes. Realizamos

un seguimiento de la diferenciación eritroide *in vitro* mediante citometría de flujo e inmunotinción, así como estudios de rescate fenotípico mediante transducción lentiviral del gen correcto en células de pacientes. Finalmente generamos mediante tecnología CRISPR dos modelos *knock-in* en pez zebra (*Danio rerio*) con mutaciones en el dominio GAP de la proteína RACGAP1 (Pro415Ser y Pro440Ser, correspondientes a Pro407 y Pro432 en humanos).

Resultados: Mediante WES se identificó una nueva mutación *missense* homocigota *p*.Pro432Ser en el gen RACGAP1 en el probando masculino de una familia sevillana con CDA III. Además se identificó otra mutación *missense* homocigota, *p*.Thr220Ala, en el mismo gen en una segunda paciente de Madrid y en un tercer paciente masculino de USA. Los pacientes presentaban anemia macrocítica, diferentes grados de sobrecarga hepática de hierro, eritroblastos multinucleados aberrantes en la médula ósea típicos de los casos de ADC III, y defectos craneales secundarios a anemia severa. El silenciamiento de RACGAP1 utilizando siRNA en células HeLa imitó el defecto de citocinesis y multinucleación observado en la médula ósea de los pacientes analizados. En LCLs de estos pacientes, tanto RACGAP1 como MKLP1 se co-localizan correctamente en el *mid-body* celular y sus interacciones no se ven afectadas, pero se encontraron alteraciones funcionales del equilibrio de GTPasas importantes para la citocinesis celular. En estudios de diferenciación eritroide *in vitro* con células de pacientes se detectó un retraso en el proceso de diferenciación con un alto porcentaje de multinucleación y problemas mitóticos en comparación con donantes sanos, así como una disminución en la producción de eritrocitos (CD235a+) con presencia de macrocitos. Los defectos observados en el crecimiento de eritroblastos, multinucleación, macrocitos y enucleación en células de pacientes fueron corregidos mediante la transducción lentiviral de la forma correcta del gen RACGAP1. El mutante Pro440Ser *Racgap1* de pez cebra (equivalente a Pro432Ser en humanos) resultó ser embrionario letal. Sin embargo, el mutante homocigoto *Racgap1* Pro415Ser de pez cebra (Pro407Ser en humanos) es viable pero muestra un desarrollo deficiente y defectos eritroides importantes, incluido un 10 % de individuos con fenotipo muy severo sin producción de sangre circulante (Fig. 1).

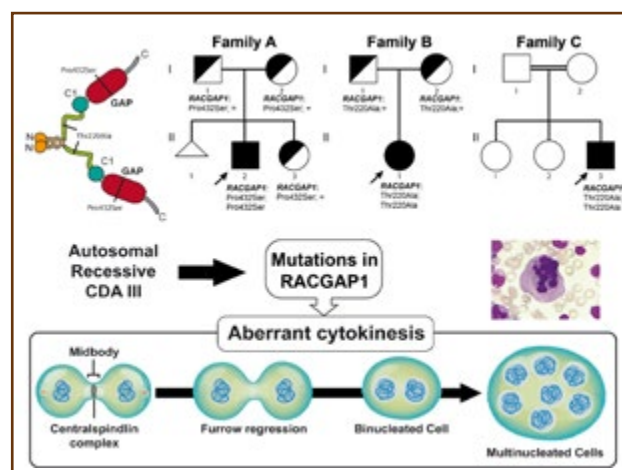


Fig. 1.

Conclusiones: Las mutaciones en el gen RACGAP1 son la causa genética de la forma autosómica recesiva de ADC tipo IIIb. Nuestros estudios ayudan a definir las consecuencias fisiopatológicas de las mutaciones en RACGAP1, además de proporcionar un modelo animal para la enfermedad.

Financiación: Proyecto PID2021-122436OB-I00 financiado por MCIN/AEI /10.13039/501100011033 y “FEDER Una manera de hacer Europa” a MS; PID2020-119637RB-I00 financiado por MCIN/AEI a OQB y JCS; y proyecto RTC2019-007074-1 financiado por MCIN/AEI /10.13039/501100011033 a MS, CT y JCS.

SP-002. El estado hemostático de los pacientes con hemofilia A puede estar modulado por el eje proteína C activada-NETosis

Julia Oto¹; Raquel Herranz²; María Castaño¹; Isabel Alemán-Cabrera¹; Emma Plana²; Fernando Cana¹; Patricia Ibiza-Guijarro¹; Antonio Moscardó³; Ana R. Cid³; Saturnino Haya³; Santiago Bonanad³; Pilar Medina¹

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ³Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Introducción: Los *neutrophil extracellular traps* (NETs) son redes altamente protrombóticas que activan las vías extrínseca e intrínseca de la coagulación. Los NET inhiben la proteína C activada (APC) y, a su vez, la APC inhibe la NETosis. Se desconoce si la regulación NETosis-APC modula el estado hemostático de los pacientes con hemofilia A (HA).

Objetivo: Analizar la disregulación de los niveles de NETosis y APC en plasma de pacientes con HA y correlacionarlo con su estado hemostático.

Material y métodos: Reclutamos 100 pacientes con HA (59 grave, 11 moderada, 30 leve) en situación clínica estable y 48-72 h tras la administración del factor, y 53 varones sanos como controles. Cuantificamos en plasma citratado marcadores NETs (DNA libre circulante, cfDNA; complejos DNA-histonas y calprotectina) con ensayos específicos, la APC circulante (1) y la actividad DNaseI con el ensayo SRED.

Resultados: Los niveles de APC aumentaron con la gravedad de la HA, teniendo los pacientes graves niveles de APC más altos (8,2 ng/ml) que los moderados (6,1) o leves (6,6) ($p < 0,05$). En línea, la NETosis disminuyó con la gravedad de la HA, teniendo los pacientes graves niveles más bajos de cfDNA (994 ng/ml) que los moderados (1239) o leves (1053) ($p = 0,02$). La DNaseI plasmática también disminuyó en HA grave (0,35 cm²) en comparación con moderada (0,43) o leve (0,42) ($p < 0,05$), por lo que la

DNaseI no es responsable de la disminución de cfDNA en plasma con HA grave. En comparación con los controles, los pacientes con HA tenían menores niveles de APC (6,2 vs. 9,8 ng/ml), de cfDNA (1059 vs. 1132) y de DNaseI (0,389 vs. 0,46) ($p < 0,03$). La gravedad de HA se correlacionó con APC (0,299), cfDNA (-0,359) y DNaseI (-0,316) ($p < 0,0001$ en todos los casos).

Conclusiones: Los niveles de APC circulante aumentan con la gravedad de la HA, mientras que la NETosis disminuye. La disminución de cfDNA no está causada por un aumento de DNaseI en plasma. Por lo tanto, la combinación de un aumento de APC anticoagulante y una disminución de NETosis procoagulante podría modular el estado hemostático de los pacientes con HA y su fenotipo hemorrágico.

Financiación: SOBI, ISCIII-FEDER (PI20/00075, FI21/00171), GVA-CIACIF/2021/192 and SETH.

Bibliografía

- Martos L, et al. A simplified assay for the quantification of circulating activated protein C. Clin Chim Acta 2016;1:459:101-4.

SP-003. Monitorización personalizada mediante ADN circulante tumoral (ctDNA) utilizando una firma específica de mutaciones en pacientes con linfomas no Hodgkin tipo B sometidos a tratamiento con células CAR-T

Ana Jiménez-Ubieto¹; Carolina Martínez-Laperche²; Alejandro Martín Muñoz¹; Ismael de la Iglesia²; María Poza¹; Paula Muñoz²; Sara Dorado¹; Rebeca Bailén²; María Chicano²; Almudena García-Ortiz¹; Francisco Díaz-Crespo²; José María Sánchez-Pina¹; Enrique Revilla¹; Pilar Sarandeses¹; Antonio Valeri¹; Mi Kwon²; Joaquín Martínez-López²; Ismael Buño²; Santiago Barrio¹; Mariana Bastos-Oreiro²

¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La terapia CAR-T ha producido un cambio de paradigma del tratamiento de los linfomas no Hodgkin tipo B (LNH-B). Se necesitan estrategias para optimizar la respuesta y realizar el seguimiento tras la infusión. El objetivo de este estudio es explorar el valor de la monitorización del ct DNA de manera personalizada tras CAR-T.

Material y métodos: Se incluyeron 25 enfermos con LNH B tratados con células CAR-T (9 axicel, 14 tisacel, 2 lisocel) en 2 hospitales universitarios (10 linfoma foliculares (LF) y 15 linfoma B difuso de células grandes (LBCG)). En la tabla 1 se describe la evolución clínica. Se utilizó un panel enriquecido de captura personalizado (Twist, EE. UU.) de 134 genes (NextSeq, Illumina) para estudiar el perfil genómico en biopsias parafinadas en recaídas previas a la infusión CAR-T. Posteriormente las mutaciones fueron monitorizadas para el estudio de EMR por biopsia líquida (LiqBio-EMR) (Jiménez-Ubieto Leukemia 2023) con una sensibilidad $> 10^{-4}$. Se recogieron un total de 93 muestras de sangre

Tabla 1. Características clínicas de la serie		
VARIABLES CLÍNICAS	LBCG (n = 15)	LF (n = 10)
Edad, años (mediana, rango)	56 (29-75)	58 (38-69)
Género (n.º, %)		
Masculino	9 (60)	6 (60)
Femenino	6 (40)	4 (40)
Anti-CD19 CART		
Axi-cel	9 (60)	0
Tisa-cel	6 (40)	8 (80)
Liso-cel	0	2 (20)
Seguimiento, meses (mediana, rango)	13.5 (1-38)	36 (18-58)
Evolución clínica (n.º)		
Progresión	9	0
Recaída	2 (uno solo SNC)	2
Respuestas completas (%)		
3 meses	40	100
SLP (%)		
1 mes	60	100
3 meses	40	100
1 año	25	80

periférica en los días +7, +14, +30, +90 y antes de la progresión (45 LBCG y 48 LF). Se realizaron PET/TC los días +90, +180, +365 y cada 6 meses en LF, y lo mismo, pero agregando el día +30 para LBCG.

Resultados: Se encontraron un total de 136 mutaciones (media: 5,4 por paciente) en las muestras de tumor. Los genes mutados con mayor frecuencia fueron CREBBP (80 %), KMT2D (50 %) y EP300 (30 %) en LF y CREBBP (43,7 %), KMT2D (37,5 %), TP53 (37,5 %) y TNFRSF14 (31,2 %) en LBCG. De los 15 paciente que progresan (13 LBCG y 2 LF), en 13 (87 %) captamos una muestra ctDNA + inmediatamente previo a la progresión y en 11 casos todas las muestras fueron positivas antes de la progresión (Fig. 1). Todos los pacientes con LBCG que no progresaron lograron un estado de EMR persistente negativa desde el primer mes. Sin embargo, 4 de los 6 pacientes con LF que tenían un estado de EMR+ en el primer mes se volvieron negativos en las siguientes muestras y no progresaron. A día +7 ningún enfermo con LF obtuvo una muestra negativa (Fig. 1). En los puntos que disponíamos de valores de ctDNA y PET/CT pareados; los valores de ctDNA tuvieron una alta correlación con la respuesta obtenida mediante la PET/CT (Fig. 2). Sorprendentemente, 33/36 PET-CT negativos (91,7 %) fueron compatibles con una determinación de LiqBio-EMR - y 11/13 PET-CT positivos (85 %) fueron LiqBio-EMR +. Los pacientes con PET-CT + pero LiqBio-MRD - (n = 2) resultaron ser falsos positivos de la PET/

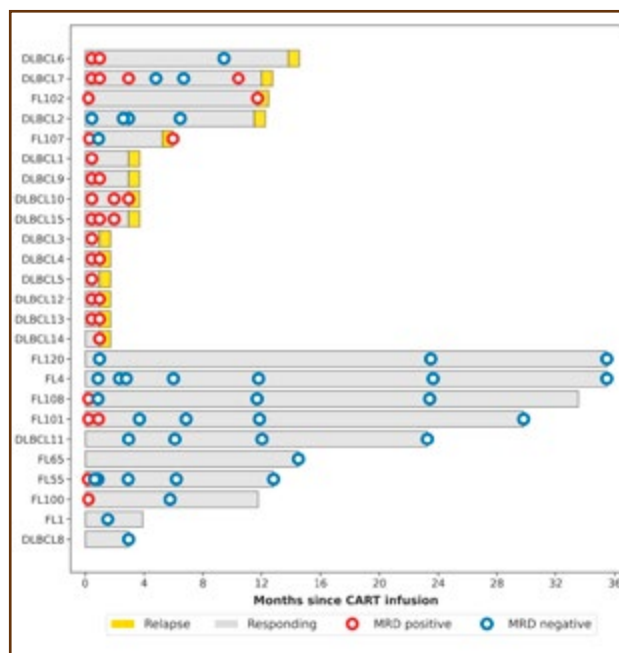


Fig. 1. Swimmer-plot con los seguimientos de todos los pacientes sometidos a terapia CAR-T.

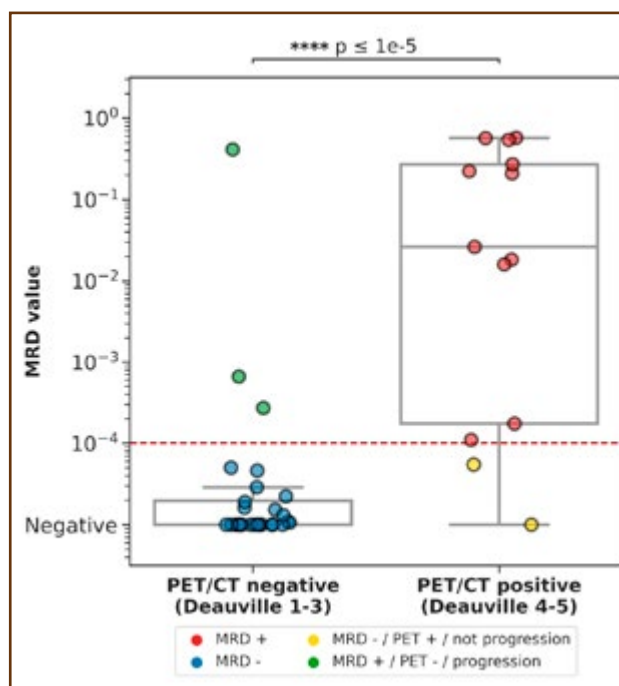


Fig. 2. Correlación de los seguimientos de Liqbio-EMR y PET/CT. El grupo RC incluyó seguimientos con un D5PS de 1, 2 o 3 en sitios ganglionares o extraganglionares con o sin masa residual. El grupo sin RC incluyó los casos de RP con D5PS de 4 con captación reducida en comparación con la masa(s) inicial y residual, y casos de EP con un D5PS de 5 en cualquier lesión con mayor intensidad de captación de 18F-FDG desde el inicio.

CT (masa cervical confirmada por biopsia y masa mesentérica que se vuelve negativa en los PET/CT posteriores). Todos los pacientes con PET-CT - y LiqBio-EMR + ($n = 3$) progresaron.

Conclusiones: En el caso de pacientes con LF sometidos a CAR-T este es primer estudio que demuestra la utilidad del seguimiento de la EMR mediante técnicas de ctDNA. El test LiqBio-EMR no invasivo se correlaciona con la repuesta y es útil para monitorizar la respuesta en LF y LBCG. Además, podría ser de gran utilidad para detectar falsos positivos o negativos en las evaluaciones de PET/CT durante el seguimiento. No obstante, es necesario armonizar y estandarizar la técnica y determinar del momento óptimo para evaluar la respuesta mediante ctDNA.

SP-004. Evaluación del impacto pronóstico del estado mutacional del gen TP53 en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) con delección aislada del cromosoma 5 (SMD-del5q)

María Julia Montoro Gómez¹; Laura Palomo Sanchís¹; Claudia Haferlach²; Francisco Fuster-Tormo³; Blanca Xicoy Ciri⁴; Felicitas Isabel Schultz⁵; Mateo Della Porta⁶; María Teresa González Martínez⁷; Félix López-Cadenas⁸; Pamela Acha Gozález⁹; María Díez-Campelo³; Andrés Jerez Cayuela⁹; Esperanza Such Taboada¹⁰; Teresa Bernal¹¹; Valeria Santini¹²; Platzbecker Uwe¹³; Ulrich Germing¹⁴; Francesc Solé Ristol⁵; Torsten Haferlach³; David Valcárcel Ferreiras²

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España. ²MLL Munich Leukemia Laboratory. Munich, Alemania. ³Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras. Badalona, Barcelona. España. ⁴Institut Català d'Oncologia, Badalona, Barcelona. España ⁵University Hospital of Düsseldorf. Alemania. ⁶Cancer

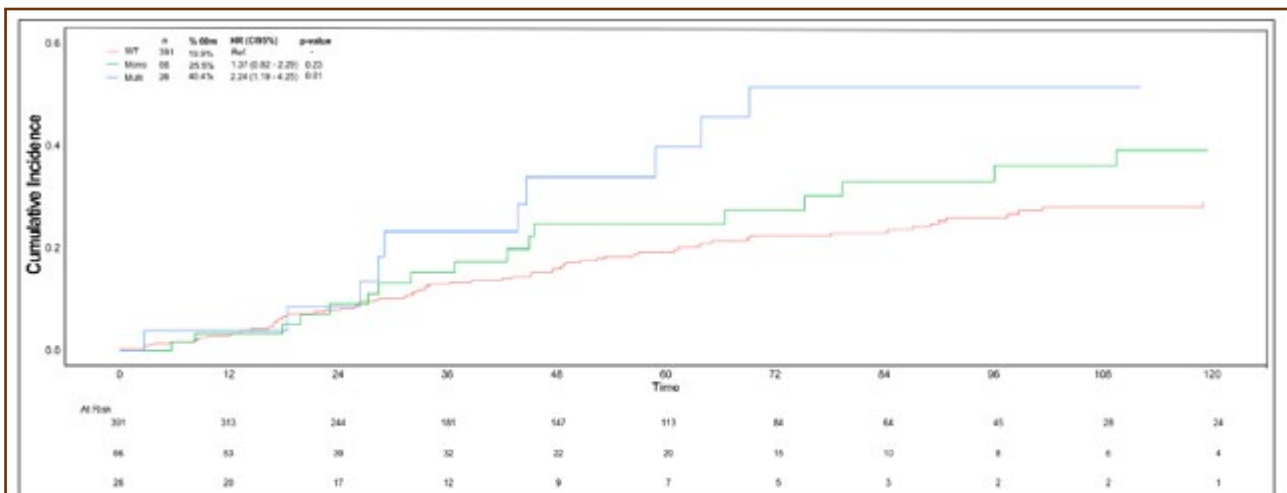
Center - IRCCS Humanitas Research Hospital & ⁷Humanitas University. Milán, Italia. ⁸Salamanca-IBSAL university Hospital. Salamanca, España. ⁹Hospital del Mar. Barcelona, España. ¹⁰Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia, España. ¹¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia, España. ¹²Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación del Principado de Asturias (ISPA). Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA). Oviedo. ¹³MDS Unit. Hematology. AOUC University of Florence. Italia. ¹⁴Departamento de Hematología. University Hospital of Leipzig. Alemania

Introducción: Las mutaciones de TP53 están presentes en un 10 % de los SMD. De estas, un 67 % son *multi-hit* y su presencia se asocia a mal pronóstico. Sin embargo, su prevalencia e impacto pronóstico en el subgrupo SMD-del5q se desconoce.

Objetivo: El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia y analizar el impacto pronóstico de las alteraciones TP53 *multi-hit* en los SMD-del5q.

Material y métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes con SMD-del5q *de novo*. Se recogieron datos citogenéticos (cariotipo/FISH) y moleculares (mutaciones en TP53 y otros genes, analizados por secuenciación Sanger o masiva). Las variaciones del número de copias (CNV) y pérdida de heterocigosidad (LOH) en TP53 se analizaron mediante SNP-arrays o secuenciación del genoma. Los pacientes se clasificaron en TP53 *wild-type* (TP53-wt) cuando no se encontraron mutaciones; TP53-monoalélicos, aquellos con 1 mutación con una frecuencia alélica de la variante (VAF) < 50 %; o TP53-multihit aquellos con > 1 mutación o 1 mutación junto a CNV/LOH o 1 mutación con VAF ≥ 50 %. El riesgo pronóstico se evaluó según el Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R).

Resultados: Se reclutaron 472 SMD-del5q de 13 centros europeos (mediana de edad, 76 años [p25/p75: 67-81], 74,6 % mujeres) (Tabla 1, ver página siguiente). La mediana de super-



No se observaron diferencias significativas en el riesgo de evolución a LMA entre los pacientes SMD-del5q TP53-wt y SMD-del5q TP53-monoalélicos ($p = 0.23$), mientras que los SMD-del5q TP53-multihit presentaron un mayor riesgo de evolución a LMA que los SMD-del5q TP53-monoalélicos y SMD-del5q TP53-wt ($p = 0,013$).

Fig. 1. Riesgo de evolución a leucemia mieloide aguda en los SMD-del5q con TP53-wt, TP53-monoalélico y TP53-multihit.

Tabla 1. Características de los SMD-del5q TP53-wt, TP53-mutado y según el estado alélico

Variable	Total n= 682	TP53-wt (n= 554; 81.2%)	TP53-mutado (n= 128; 18.7%)	TP53-monoalélico (n= 93; 72.7%)	TP53-multihit (n= 31; 27.3%)	p (TP53-wt vs mutado)	P (monoalélico vs multihit)
Edad, años (p25/p75)	74 (66-80)	74 (65-80)	73 (66-79)	75 (68-80)	72 (66-77)	0,729	0,571
Sexo, hombre	26,8%	27,3%	25%	18,3%	45,2%	0,603	0,003
Hemoglobina, g/dL (p25/p75)	9,2 (8,1-10,4)	9,2 (8,1-10,3)	9,2 (8,1-10,5)	8,9 (7,9-10,3)	9,9 (8,8-11)	0,808	0,117
Leucocitos, x10 ⁹ /L (p25/p75)	4,04 (3-5,5)	4,1 (3-5,5)	4 (3-5,5)	3,9 (3-5,4)	4 (3,2-5,1)	0,597	0,821
Neutrófilos, x10 ⁹ /L (p25/p75)	2 (1,3-3,1)	2 (1,3-3,1)	2 (1,3-3,3)	1,9 (1,3-3,1)	2 (1,5-3,3)	0,839	0,566
Plaquetas, x10 ⁹ /L (p25/p75)	249 (168-347)	259 (173-356)	210 (146-311)	212 (154-314)	187 (115-277)	0,118	0,251
Blastos, médula ósea % (p25/p75)	2 (1-3)	2 (1-3,5)	2 (0-3)	1,5 (0-3,5)	2 (1-3)	0,031	0,881
IPSS-R (VL & L)	89,7%	89,7%	89,6%	88,7%	90,5%	0,381	0,778
Deleción 5q aislada	83,1%	82,5%	85,9%	83,9%	90,3%	0,348	0,382
VAF, mediana % (p25/p75)	20,4 (9-34,3)	NA	20,4 (9-34,3)	18,9 (7,2-31,4)	40 (12,9-67,5)	NA	<0,001
SF3B1	20,8%	22,1%	15,2%	15,9%	12,5%	0,702	0,737
DNMT3A	18,4%	18,5%	17,7%	19,0%	12,5%	0,867	0,540
TET2	14,1%	13,5%	16,5%	15,9%	18,8%	0,500	0,871
ASXL1	9,8%	10,0%	8,9%	9,5%	6,3%	0,758	0,680
CSNK1A1	6,5%	7,3%	3,0%	3,6%	0,0%	0,196	0,607
JAK2	6,4%	6,2%	7,6%	4,8%	18,8%	0,704	0,059

IPSS-R: Revised International Prognosis Scoring System; VL: very low; L: low; VAF: frecuencia alélica de la variante; NA: no aplica.

vivencia global (SG) fue 74 meses (95 %CI: 66,5-84,3) y un 14,7 % de los pacientes progresaron a leucemia mieloide aguda (LMA). En un 85 % de los casos se observó una del(5q) aislada, y en el 15 % restante se detectó alguna alteración cromosómica acompañante. Un 74,7 % (319/419) presentó al menos una mutación (*SF3B1* 21 %, *DNMT3A* 19 %, *TP53* 18 %, *TET2* 14 %, *ASXL1* 10 %, *JAK2* 7 %, *CSNK1A1* 6 %). De acuerdo con el estudio de *TP53*, un 82,4 % (389/472) fueron *TP53-wt*, mientras que un 17,6 % (83/472) presentó mutaciones en *TP53*, de los cuales 80,7 % ($n = 67$) fueron *TP53-monoalélicos* y 19,3 % ($n = 16$) fueron *TP53-multihit*. En los pacientes *TP53-multihit* se observó mayor frecuencia de varones (50 % vs. 16,5; $p = 0,011$) (Tabla 1). El perfil mutacional no difirió entre los SMD-del5q *TP53-wt*, *TP53-monoalélicos* y *TP53-multihit*. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la SG ni en la evolución a LMA en los *TP53-wt*, *TP53-monoalélicos* y *TP53-multihit*. Por ello, se analizó el punto de corte de la VAF de *TP53* que mejor dividía a los pacientes en alto/bajo riesgo, dando como resultado el 6 %. De acuerdo con este punto, los pacientes con VAF > 6 % presentaron una tendencia a una peor SG respecto al grupo incluyendo aquellos con VAF ≤ 6 % y *TP53-wt* ($p = 0,07$). En el análisis multivariado para SG, mayor edad, sexo (varón), menor hemoglobina, VAF *TP53* > 6 % y *CSNK1A1*^{wt} mostraron peor pronóstico, mientras que un mayor % de blastos, una alteración cromosómica acompañante y *SF3B1*^{mut} se asociaron a un mayor riesgo de evolución a LMA (Fig. 1).

Conclusiones: A diferencia de lo descrito en los SMD sin del5q, en nuestra serie de SMD-del5q, la más larga descrita hasta la fecha, las alteraciones *multi-hit* en *TP53* son menos frecuentes

y no se asocian a un peor pronóstico. Sin embargo, mutaciones con VAF > 6 % se asocian con una peor supervivencia, lo que tendría implicaciones en la selección del tratamiento.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Spain (PI/17/0575 and PI 20/00531) (Co-funded by European Regional Development Fund. ERDF, a way to build Europe), 2021 SGR 00560 (GRC) Generalitat de Catalunya.

SP-005. Efecto antiproliferativo, antiangiogénico y antiinvasivo de la antitrombina sobre el glioblastoma multiforme

J. Peñas-Martínez; D. Zaragoza-Huesca; P. Garrido Rodríguez; E. Cuenca-Zamora; E. Navarro; M. L. Lozano; R. González-Conejero; C. Martínez; I. Martínez-Martínez

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

Introducción: La antitrombina (AT) presenta otras funciones más allá de la hemostasia atendiendo a su conformación: nativa, activada por heparina, rota, latente o prelatente. Recientemente demostramos que las ATs nativa y prelatente reducen la migración e invasión de células de glioblastoma multiforme (GBM) U87, y la expresión y fosforilación de distintas proteínas tumorales

(VEGFA, STAT3, ERK). En cuanto al GBM, es el tumor maligno primario más letal del sistema nervioso central en adultos, y la mediana de supervivencia es de 12-15 meses tras el diagnóstico.

Objetivo: Ante la urgente necesidad de identificar nuevos tratamientos para el GBM, nuestros objetivos fueron: 1) investigar el papel de la AT sobre otras rutas protumorales empleando modelos in vitro y preclínicos, y 2) identificar el potencial receptor de la AT en el GBM.

Material y métodos: Las ATs nativa y prelatente se purificaron de plasma de donantes sanos. Previo a cada ensayo, las células U87 y/o U251 se trataron con 2.16 μ M de AT nativa, prelatente o PBS. Se realizó un array de expresión en las U87 ($n = 8$) (Human Clariom D), validando las diferencias mediante *Western blot* ($n = 4$ /grupo). El ciclo y la proliferación celular se evaluaron mediante citometría de flujo ($n = 3$ /grupo). Se seleccionaron tres microRNAs alterados en el array de expresión y se transflectaron en células U87 para evaluar su implicación en angiogénesis mediante co-cultivo con células endoteliales. Se generaron organoides-RFP de cerebro humano sano a partir de iPSCs, neuroesferas-GFP 275 a partir de la biopsia al diagnóstico de un paciente con GBM y neuroesferas 275-BIS-GFP 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

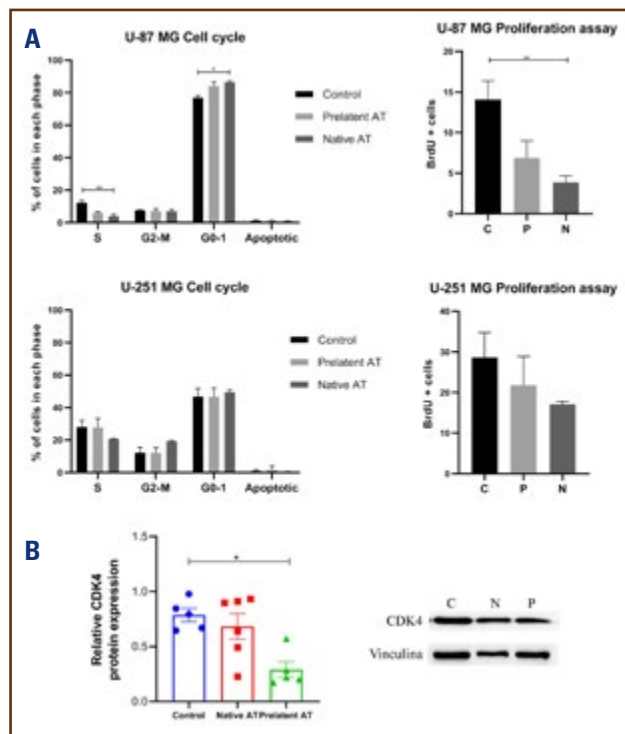


Fig. 1. Efecto antiproliferativo de la antitrombina sobre células de glioblastoma. A. El ciclo y la proliferación celular se evaluaron midiendo la incorporación de 7-AAD y BrdU mediante citometría de flujo ($n = 3$ /grupo) tras tratar a las células U87 o U251 con 2.16 μ M de antitrombina nativa, prelatente o PBS (control) durante 12 h. B. La validación del cambio en la expresión de la ciclina CDK4 se evaluó mediante *Western blot* tras tratar a las células U87 con 2.16 μ M de antitrombina nativa, prelatente o PBS (control) durante 12 h. Se empleó vinculina como control de carga.

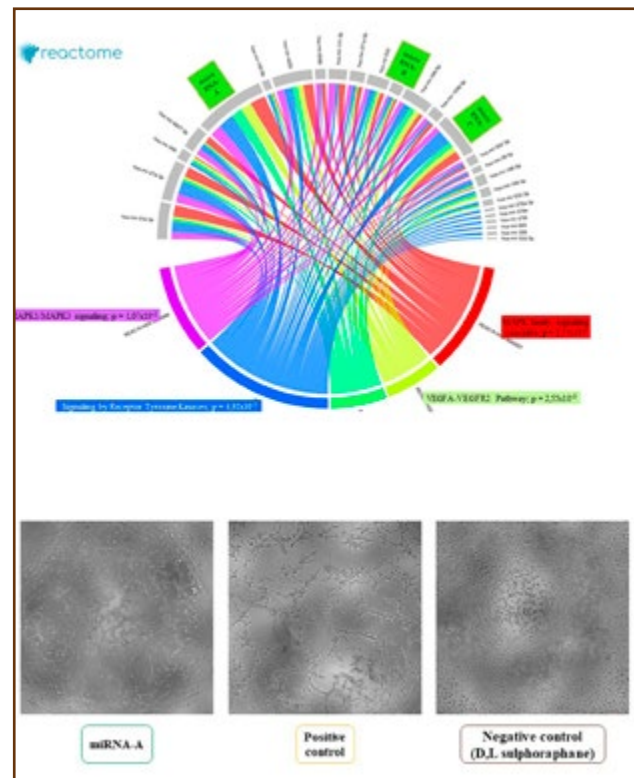


Fig. 2. Micro-RNAs alterados por el tratamiento con AT y rutas afectadas en glioblastoma. A. *Chord plot* del análisis bioinformático para la selección de los 35 microRNAs más alterados en el *array* de expresión tras el tratamiento de las células U87 con antitrombina prelatente. Representación realizada mediante Reactome. B. Imágenes representativas del estudio de la angiogénesis tras transfectar las células U87 con el micro-RNA-A, y en comparación con un control positivo y control negativo (D, L sulforafano).

trataron durante 10 días alternos con 10 μ M de AT nativa, prelatente o con PBS. Para la determinación del potencial receptor se realizó un ensayo de crosslinking e inmunoprecipitación. Los resultados se analizaron mediante proteómica cuantitativa y microscopía confocal.

Resultados: El tratamiento con AT redujo la expresión de varios genes relacionados con el ciclo celular (FC, p -valor): *CDK4* (-1.64, 2.60⁻⁵), *CCNE2* (-2.06, 2.65⁻⁶), *RBI* (-1.58, 1.37⁻⁶) y *E2F4* (-2.03, 1.09⁻⁷). Observamos un aumento en la fase G0-1 y una disminución en fase S del ciclo celular y de la proliferación de las células U87 tratadas con AT nativa (Fig. 1A), además de una reducción en la expresión de CDK4 tras el tratamiento con AT prelatente ($p = 0,020$) (Fig. 1B). Tras análisis bioinformático, seleccionamos 3 microRNAs (Fig. 2A). Nuestros resultados sugieren de forma preliminar que el miR-A reduce la angiogénesis (Fig. 2B). Las ATs nativa y prelatente redujeron parcialmente la invasión de las neuroesferas 275 (100 % vs 28.89 %, 100 % vs 65.64 %, respectivamente), y completamente en el caso de las neuroesferas 275-BIS (100 % vs 5 %) (Fig. 3A). Las imágenes de microscopía confocal muestran pequeñas regiones de colocalización en las U87 entre la distonina y la AT (Fig. 3B).

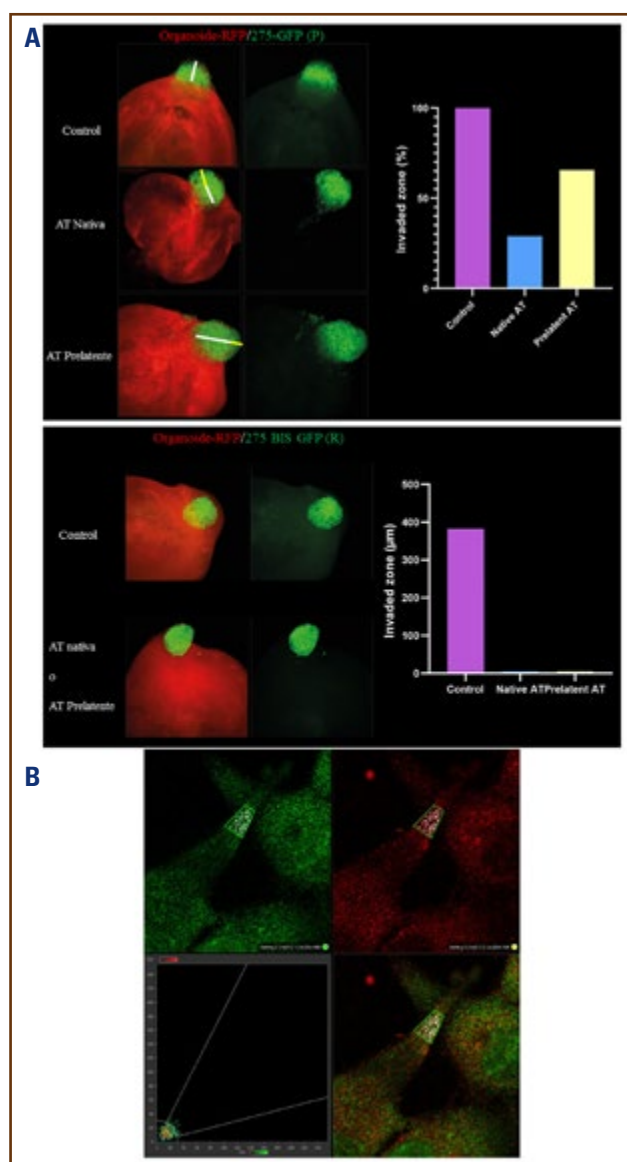


Fig. 3. A. Capacidad antitumoral de la antitrombina sobre un modelo 3D de invasión de glioblastoma multiforme. Se observan neuroesferas (verde) generadas a partir de células del tumor primario (275, arriba) de un paciente con GBM o del mismo paciente de la biopsia tras la recaída (275 BIS, abajo). Se muestran los organoides (rojo) de cerebro humano generados a partir de células madre pluripotentes incluidas. A la izquierda se observan imágenes de fluorescencia representativas de los resultados. A la derecha se muestra el porcentaje de invasión de cada neuroesfera.

Fig. 3. B. Expresión de distonina en células U87 tratadas con AT. Identificación de la expresión de distonina (verde) y antitrombina (rojo) mediante microscopía confocal. Las potenciales zonas de co-localización se visualizan en blanco.

Conclusiones: Las ATs nativa y prelatente presentan propiedades antitumorales relacionadas con menor resistencia al tratamiento, parada del ciclo celular, y reducción de la angiogénesis. Ambas proteínas presentan reducción de la invasión tumoral, tanto en líneas celulares convencionales como en el modelo 3D

de células de un paciente con GBM y organoides. Finalmente, la identificación del receptor de la AT en este tumor podría ayudar a diseñar terapias dirigidas, reforzando el potencial terapéutico de la AT en el GBM.

Financiación: PI21/00210 y cofinanciado por la Unión Europea, Grifols S.A.: premio GATRA, SETH: Premio López Borrasca.

SP-006. Ixazomib como profilaxis de enfermedad injerto contra receptor crónica (EICRC)

J. Delgado-Serrano¹; L. López-Corral²; D. Valcárcel³; J. Sierra⁴; C. Ferrá-Coll⁵; T. Caballero-Velázquez¹; F. Martín-Domínguez¹; R. Jiménez León¹; J. L. Reguera Ortega¹; C. Blázquez Goñi¹; E. Pérez López²; A. Cabero Martínez²; I. García Cadenas⁴; J. A. Pérez-Simón¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS) / CSIC. Universidad de Sevilla. Sevilla. ²Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL CIBERONC (USAL-CSIC). Salamanca. ³Departamento de Hematología. Vall Hebron Institute of Oncology (VHIO). Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ⁴Departamento de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ⁵Departamento de Hematología. ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Badalona, Barcelona

Introducción: Las estrategias habituales de profilaxis de la EICRC, la principal causa de morbilidad a largo plazo tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH), se basan en actuaciones en el peri- y postrasplante inmediato. Su fisiopatología es mucho más compleja y los linfocitos T, B, monocitos y células dendríticas intervienen en su desarrollo, dependiendo su activación del factor nuclear kappa-beta (*NF-kb*). Es por tanto, *NF-kb* una potencial diana, tal y como muestran nuestros estudios previos en modelos murinos (Ramos BMT 2012).

Objetivo: El objetivo de este estudio fue emplear una estrategia que permitiera “reeducar” el sistema inmune de los pacientes mediante el uso de Ixazomib a partir del día +100 como profilaxis de la EICRC.

Material y métodos: Desarrollamos un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, en el que se incluyeron 73 pacientes sometidos a aloTPH entre 2019-22. Los pacientes del brazo de tratamiento recibieron 4 mg de Ixazomib (Ixa) oral los días +1, +8 y +15 desde el +100 cada 28 días hasta un máximo de 15 ciclos. La caracterización inmunológica por citometría de flujo se llevó a cabo en sangre periférica en los días +100, +180, +270, +365, +540 y +720 tras aloTPH.

Resultados: Los 73 pacientes fueron aleatorizados en dos brazos: tratamiento 39 y control 34, sin observarse diferencias significativas entre: edad, enfermedad de base, sexo, acondicionamiento, profilaxis de EICRC aguda o antecedente de EICRC aguda (Tabla 1). Con una mediana de seguimiento de 24 meses, se observaron diferencias significativas en la incidencia acumulada de EICRC moderada-severa a 2 años entre los grupos Ixa vs control (13 % vs 43 % respectivamente, HR = 0,23; 95 % IC = 0,07-0,071, $p = 0,01$) (Fig. 1), así como de EICRC global (44 % vs 63 %

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en la fase 2

Fase 2	Ixazomib n = 39 (53 %)	Control n = 34 (57 %)	p
Edad: mediana (rango)	52,2 (29-69)	54,9 (20-69)	0.89
Sexo			
Masculino	24 (61.5 %)	17 (50 %)	0.32
Femenino	15 (38.5 %)	17 (50 %)	
Diagnóstico			0.87
Linfoma	8 (20.5 %)	6 (17.6 %)	
LMA	14 (35.9 %)	14 (41.2 %)	
LLA	2 (5.1 %)	2 (5.9 %)	
Síndrome mielodisplásico	11 (28.2 %)	7 (20.6 %)	
Mieloma múltiple			
SMPC	4 (10.3 %)	4 (11.8 %)	
		1 (2.9 %)	
Donante			0.96
MRD	29 (74.4 %)	18 (52.9 %)	
MURD	9 (23.1 %)	14 (41.3 %)	
MMRD	1 (2.6 %)	0	
MMURD	0	2 (5.9 %)	
Profilaxis EICR			0,46
Tk-MTX	9 (23,1 %)	5 (14,7 %)	
Tk-siro	6 (15,4 %)	10 (29,4 %)	
Tk-siro-MMF	22 (56,4 %)	18 (52,9 %)	
Ciclosporina-siro	2 (5,1 %)	1 (2,9 %)	
Acondicionamiento			0.61
Mieloablatoivo	10 (25.6 %)	7 (20.6 %)	
Intensidad reducida	29 (74.4 %)	27 (79.4 %)	
EICRa previa			0.37
No	34 (86.8 %)	27 (78.8 %)	
Sí	5 (13.2 %)	7 (21.2 %)	

SMPC: síndrome mieloproliferativo crónico; MRD: *matched related donor*; MURD: *matched unrelated donor*; MMRD: *mismatched related donor*; MMURD: *mismatched unrelated donor*; Tk: tacrolimus; siro: sirolimus.

respectivamente, HR = 0.52; 95 % IC = 0.,27-1,01, p = 0,048). No hubo diferencias significativas en cuanto al riesgo de recaída, aunque se observa una tendencia favorable a Ixa (14 % vs 27 %, p = 0.22). La supervivencia libre de evento (SLE) y EICRc moderada-severa fue significativamente mejor en el grupo de Ixa (81 % vs 51 %, HR = 0.30, 95 % IC = 0,12-0,72, p = 0, 007) (Fig. 2). La principal toxicidad asociada a Ixa fue digestiva, observándose en el 36 % vs 3 % en los ciclos 1-3 (p = 0,001), 25 % vs 3 % en ciclos 4-9 (p = 0,013). No se observaron diferencias entre ambos grupos a partir del 10º ciclo (0 vs 4 %, p = 0,49). Por otro lado, se identificó a día +180 que la mediana de intensidad de fluorescencia (MFI) para la fosforilación de Erk y Stat3 en linfocitos T CD4+ (HR = 4.10, p = 0.022; para pErk ≥ 103.64 MFI) y CD8+ (HR = 6.32, p = 0.002; para Pstat3 ≥ 67.75 MFI) y el n.º absoluto de monocitos no clásicos (HR = 4.15, p = 0.028; para un recuento ≥ 310 cs/μl) se relacionaban de manera significativa con un mayor riesgo de desarrollar EICRc moderado/severo.

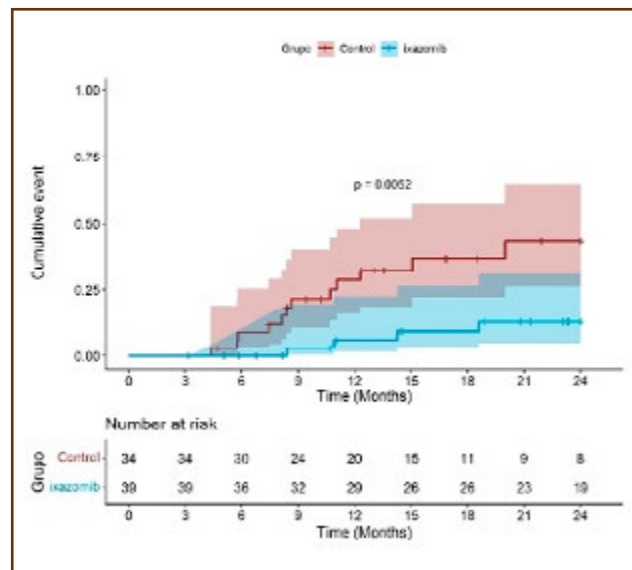


Fig. 1. Incidencia EICR moderado-severo en grupo ixazomib vs. control.

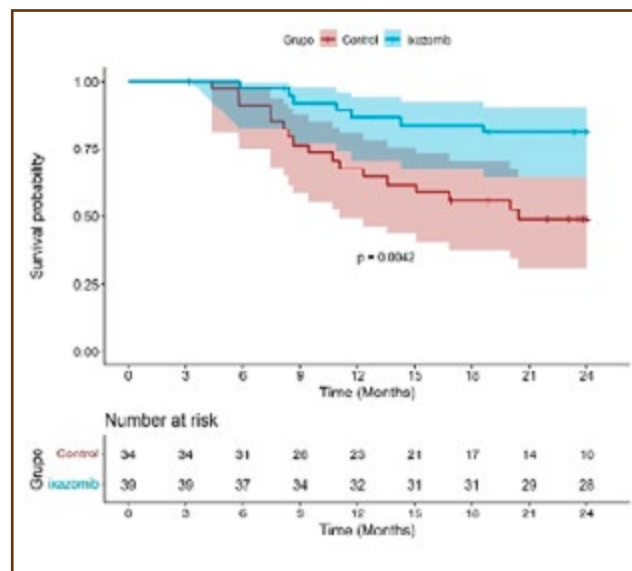


Fig. 2. Supervivencia libre de evento y EICR mod-sev Ixazomib vs. control.

Conclusiones: Es el primer estudio prospectivo randomizado en el que se evalúa la eficacia de una estrategia diferida de profilaxis de EICRc para actuar en las alteraciones del sistema inmune responsables de su desarrollo a largo plazo. La administración de Ixazomib a partir del día +100 postrasplante alogénico previene el desarrollo de EICRc, especialmente en su forma moderada o severa, mejorando la SLE y EICRc. La fosforilación de Erk, Stat3 y los monocitos no clásicos se identifican como potenciales biomarcadores de EICRc.

Comunicaciones Orales

PLAQUETAS / BIOLOGÍA VASCULAR

CO-199. Estudio de cinética plaquetaria en la era de los agonistas de TPO

A. Mendoza Martínez¹; M. T. Álvarez Román¹; M. I. Rivas Pollmar¹; E. García Arias-Salgado¹; P. Acuña Butta¹; E. Monzón Manzano¹; M. Martín Salces¹; L. Gómez Serrano¹; J. M. Bustamante González-Iglesias¹; B. Martínez de Miguel²; E. Martínez Montalbán²; V. Jiménez Yuste¹; N. Butta Coll¹

Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia, y ²Radio-Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La esplenectomía es una opción terapéutica eficaz en trombocitopenia inmune (PTI) refractaria. Debido a sus potenciales complicaciones, se han intentado identificar posibles factores predictivos de respuesta, como la cinética de eliminación plaquetaria determinada mediante la gammagrafía con plaquetas autólogas marcadas con Indio¹¹¹ (In¹¹¹). El patrón de secuestro esplénico se asocia con una mayor tasa de respuestas a la esplenectomía (ya demostrado por nuestro grupo), aunque el papel de esta prueba en la era de las nuevas terapias todavía es incierto. La mayoría de pacientes esplenectomizados han sido tratados con agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-R), y la escasa evidencia a este respecto sugiere que el tratamiento previo no altera el patrón de secuestro plaquetario.

Objetivo: Analizar el impacto de los agonistas del TPO-R en los resultados del estudio de cinética plaquetaria; y si esto se correlaciona con la respuesta a la esplenectomía.

Material: Se incluyeron de forma retrospectiva pacientes con PTI en recaída o sin respuesta con indicación de esplenectomía

según práctica clínica, en los que se realizó la gammagrafía con In¹¹¹ en el Hospital Universitario La Paz, entre enero de 2005 y diciembre de 2021. Los patrones de secuestro obtenidos se definieron en función del ratio de eliminación bazo:hígado (B:H) en: 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). Para el análisis se dicotomizaron entre aquellos con patrón esplénico (si esplénico o predominantemente esplénico) o no esplénico (si mixto o hepático). La respuesta a la esplenectomía se evaluó a los 3, 6 y 12 meses de la misma, de acuerdo con los criterios de las guías del Grupo Español de PTI (GEPTI, 2020). Para el análisis de los datos se utilizaron pruebas de contraste univariante, con nivel de significación $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron un total de 80 pacientes en los que se realizó el estudio gammagráfico. La mediana de líneas de tratamiento previa fue 3.5 (rango 2-6), con un 33.8 % de pacientes tratados previamente con agonistas del TPO-R. En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes en función del secuestro esplénico o no esplénico, sin diferencias significativas entre subgrupos. La exposición previa a agonistas del TPO-R no modificó el patrón de secuestro ($p = 0.495$). Del total de pacientes incluidos, finalmente se realizó esplenectomía en 51, con 40 de ellos con eliminación esplénica. Un 86.3 % de los pacientes respondieron a la esplenectomía, con el patrón esplénico asociado de manera significativa con una mayor tasa de respuesta completa a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía ($p = 0.001$). Estas diferencias se mantuvieron significativas en el análisis por subgrupos entre los previamente tratados ($p = 0.006$) o no ($p = 0.000$) con agonistas del TPO-R. El patrón de eliminación en función del tratamiento previo con agonistas del TPO-R tampoco varió en esta cohorte de esplenectomizados ($p = 0.810$). El resto de variables analizadas no se asociaron de manera significativa con la respuesta a la esplenectomía (Tabla 2, ver página siguiente).

Tabla 1. Características de los pacientes con gammagrafía In¹¹¹

		Todos (n=80), n (%)	Secuestro esplénico (n=60), n (%)	Secuestro no esplénico (n=20), n (%)
Edad (años)	<40	38 (47.5%)	29 (48.3%)	9 (45%)
	40-70	38 (47.5%)	30 (50%)	8 (40%)
	>70	4 (5%)	1 (1.7%)	3 (15%)
Género	Mujer	49 (61.2%)	34 (56.7%)	15 (75%)
	Varón	31 (38.8%)	26 (43.3%)	5 (25%)
Comorbilidad ^a	No	46 (57.5%)	33 (55%)	13 (65%)
	Sí	34 (42.5%)	27 (45%)	7 (35%)
Líneas de tratamiento previas	1-2	32 (40%)	24 (40%)	8 (40%)
	>2	48 (60%)	36 (60%)	12 (60%)
Tratamiento previo con agonistas del TPO-R	No	53 (66.3%)	41 (68.3%)	12 (60%)
	Sí	27 (33.7%)	19 (31.7%)	8 (40%)
Respuesta previa a otros tratamientos ^b	No	26 (32.5%)	20 (33.4%)	6 (30%)
	Sí	54 (67.5%)	40 (66.6%)	14 (70%)

No se objetivaron diferencias significativas entre las características de los pacientes en base al patrón de secuestro ($p > 0.05$). ^aSe consideró comorbilidad la presencia de una o más comorbilidades sistémicas relevantes (enfermedad cardiovascular o pulmonar, enfermedad renal, malignidad o enfermedad autoinmune). ^bEntre los tratamientos previos se incluían corticosteroides, inmunoglobulinas intravenosas, agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-R) o rituximab.

Tabla 2. Características clínicas en los pacientes esplenectomizados

		Respuesta (n=42), n (%)	No respuesta (n=9), n (%)	p
Edad (años)	<40	23 (54.8%)	4 (44.4%)	0.451
	40-70	18 (42.9%)	4 (44.4%)	
	>70	1 (2.4%)	1 (11.1%)	
Comorbilidad	No	27 (64.3%)	5 (55.6%)	0.623
	Sí	15 (35.7%)	4 (44.4%)	
Líneas de tratamiento previas	1-2	16 (38.1%)	2 (22.2%)	0.366
	>2	26 (61.9%)	7 (77.8%)	
Tratamiento previo con agonistas del TPO-R	No	28 (66.7%)	7 (22.2%)	0.785
	Sí	14 (33.3%)	2 (77.8%)	
Respuesta previa a otros tratamientos	No	16 (38.1%)	5 (55.6%)	0.334
	Sí	26 (61.9%)	4 (44.4%)	
Patrón de eliminación ^a	Esplénico	38 (90.5%)	2 (22.2%)	0.000
	No esplénico	4 (9.5%)	7 (77.8%)	

No se objetivó asociación entre las características de los pacientes analizados y la respuesta a la esplenectomía ($p > 0.05$), salvo un mayor porcentaje de respuesta en aquellos con patrón de secuestro esplénico ($p < 0.05$). ^aSe mantiene la significación estadística en el análisis por subgrupos en función del tratamiento con agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-R): exposición previa ($p = 0.006$) vs no exposición previa ($p = 0.000$).

Conclusiones: El tratamiento con agonistas del TPO-R no alteró los resultados del estudio de cinética plaquetaria previo a la esplenectomía, ni tampoco impactó en la respuesta en aquellos con patrón de secuestro esplénico. De cara a mejorar la eficacia y seguridad de la esplenectomía, es recomendable realizar previamente la gammagrafía con In^{111} , siendo de utilidad también en aquellos pacientes expuestos a agonistas del TPO-R.

Trabajo financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCI-II)-Fondos FEDER (PI19/00772 and PI22/01489).

CO-200. Implicación fisiopatológica de miR-146a en el metabolismo plaquetario y su potencial uso como terapia antitrombótica

Sonia Águila¹; Juan Carlos García-Cañaveras²; Ana Belén Arroyo¹; Laura Zapata-Martínez¹; Nuria García-Barberá¹; Ascensión M. de los Reyes-García¹; Pedro J. Guijarro¹; María L. Lozano¹; Bernard Payrastra³; José Rivera¹; Marie-Pierre Gratacap³; Agustín Lahoz²; Marcin Kortylewski⁴; Rocío González-Conejero¹; Constantino Martínez¹

¹Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. Murcia, España. ²Unidad de Biomarcadores y Medicina Personalizada. Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Hospital La Fe. Valencia, España. ³INSERM, UMR-S U1297 and University of Toulouse III. Institute of Cardiovascular and Metabolic Diseases (I2MC). CHU-Rangueil. Toulouse, Francia. ⁴Center for Gene Therapy and Department of Immuno-

Oncology. Beckman Research Institute at City of Hope Comprehensive Cancer Center. Duarte, California. EE. UU.

Introducción: miR-146a juega un papel crítico en inflamación. La reducción de sus niveles debido al alelo T del rs2431697 se ha asociado a eventos cardiovasculares en enfermedades tromboinflamatorias. Sin embargo, e desconoce el papel del miR-146a en la regulación de la funcionalidad plaquetaria.

Objetivo: Evaluar el efecto de la deficiencia de este miRNA en plaquetas.

Material: Para ello, utilizamos ratones deficientes en miR-146a vs. WT de entre 8-14 semanas, en los que evaluamos la activación plaquetaria en condiciones estáticas y bajo flujo, *spreading*, ultraestructura por microscopía electrónica, expresión de receptores, etc. El estudio del metabolismo se llevó a cabo mediante Seahorse Analyzer y metabolómica no dirigida. También analizamos el papel de esta deficiencia *in vivo* en un modelo de embolismo pulmonar, y el impacto de terapia con miR-146a mimic en estos ratones.

Resultados: Las plaquetas miR-146a^{-/-} fueron hiperreactivas con distintos agonistas (PAR4-AP, CRP, PMA, ADP). No observamos cambios en los niveles de receptores, excepto en el P2y1, diana de miR-146a. También presentaron alteraciones en la exposición de fosfatidilserina, producción de ROS, número de gránulos a, formación de F-actina y *spreading* en fibrinógeno. La tasa de consumo de oxígeno (OCR) estaba elevada en estas plaquetas y presentaron mayor capacidad respiratoria máxima y de reserva tanto en condiciones de reposo como activadas. Por análisis metabolómico, encontramos mayores niveles de carnitinas y un descenso en los niveles de ácidos grasos (FA). En línea

con estos resultados encontramos una elevación de los niveles de mRNA de carnitina aciltransferasa I (*Cpt1a*), enzima clave en el transporte de FA en la mitocondria para su oxidación. También presentaron una masa mitocondrial aumentada. Las plaquetas miR-146a^{-/-} se adhirieron más rápido y formaron agregados de mayor tamaño que las plaquetas WT bajo condiciones de flujo fisiológico y patológico. Sin embargo, al tratar estas plaquetas con etomoxir, inhibidor específico de Cpt1a, las diferencias observadas entre ambos genotipos en los estudios de microfluídico y Seahorse desaparecieron. Para confirmar todos estos resultados *ex vivo* llevamos a cabo un experimento de sangrado de cola, donde los ratones deficientes presentaron un menor volumen de sangrado. A continuación, en un modelo de embolismo pulmonar encontramos que los ratones miR-146^{-/-} presentaban una oclusión pulmonar más severa y rápida, mostrando una mayor tasa de mortalidad (43.3 % vs 19.2 % en WT). Sin embargo, al tratar estos ratones deficientes con miR-146a-mimic observamos una protección frente al embolismo pulmonar, con una tasa de supervivencia del 100 % experimentando una reducción en carnitinas y en la reactividad plaquetaria. Por el contrario, los ratones tratados con el *scramble* (control) presentaron una supervivencia del 44.4 %. Por último, las plaquetas de donantes sanos rs2431697-TT (50 % de reducción de los niveles de miR-146a) tuvieron una mayor respuesta a TRAP-6, y una reducción en el tiempo de oclusión inicial (OST) vs. sujetos CC en ensayos bajo flujo con T-TAS.

Conclusiones: La deficiencia de miR-146a causa hiperactivación plaquetaria, debido a un cambio metabólico dirigido a la mayor β -oxidación de FA, a través del aumento de *Cpt1a*. Este fenotipo plaquetario es protrombótico y aumenta la mortalidad asociada que se revierte con el tratamiento con miR-146a mimic. Estos resultados apoyan que el restablecimiento de niveles de miR-146a puede ser una terapia prometedora en pacientes portadores de rs2431697-T con enfermedades tromboinflamatorias, contexto en el que aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares.

CO-201. Identificación de nuevos inhibidores del receptor plaquetario de colágeno GPVI mediante ensayos farmacológicos y fenotípicos

Sara Troitino¹; Sofía Pérez¹; Francisco J. Rodríguez del Río¹; Gema Prieto da Cuña¹; Eduardo Domínguez²; María I. Loza²; Ángel García¹

¹Grupo Proteómica de Plaquetas. Centro Singular en Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS). Universidade de Santiago de Compostela e Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS). Santiago de Compostela, A coruña. ²Innopharma Screening Platform. Grupo BioFarma, Centro Singular en Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS). Universidade Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña

Introducción: La terapia antiagregante, de indudable valor terapéutico antitrombótico, presenta el riesgo de hemorragias y sangrados al comprometer la función plaquetaria. Por este motivo, es de relevancia encontrar antiagregantes plaquetarios que permitan modular la formación de trombos, pero sin alterar sig-

nificativamente la hemostasia. En este contexto, el receptor de colágeno Glicoproteína VI (GPVI) se perfila como una diana farmacológica prometedora, ya que no solo es específico de plaquetas y megacariocitos, sino que además se ha demostrado que su bloqueo es capaz de inhibir la formación de trombos sin comprometer significativamente la hemostasia.

Objetivo: Identificar, mediante *screening* fenotípico, nuevas moléculas capaces de inhibir GPVI, y que permitan identificar un candidato para avanzar en ensayos preclínicos y mejorar la terapia antitrombótica.

Material: Ensayos *in silico* y funcionales previos permitieron identificar una molécula inhibidora de GPVI, llamada SEDN2 (estructura en patente bajo revisión). A partir de esta molécula, se sintetizaron una serie de derivados estructurales que fueron evaluados en el presente estudio con el objetivo de demostrar una relación estructura-actividad (SAR) mediante ensayos de liberación de calcio, y de agregación y expansión (*spreading*) plaquetarias. Las moléculas fueron también evaluadas mediante un ensayo de redistribución de masas (DMR) para demostrar su potencial unión a GPVI. Se realizaron, así mismo, ensayos farmacológicos *in vitro* para comprobar la estabilidad metabólica y la unión a proteínas plasmáticas de la molécula precursora.

Resultados: A partir de la molécula precursora SEDN2 se sintetizaron 19 derivados químicos con diferentes grupos funcionales. Dos de esos derivados, SEDN2-2 y SEDN2-3, demostraron tener potente actividad antiplaquetaria vía GPVI, a un nivel cercano a SEDN2. Tanto SEDN2 como SEDN2-2 y SEDN2-3 inhibieron significativamente la agregación plaquetaria mediada por GPVI, sobre todo a dosis subóptimas de los agonistas *collagen-related peptide* (CRP) y colágeno. Este efecto fue selectivo, al no afectar a la activación de otros receptores plaquetarios estudiados. Las tres moléculas mencionadas también inhibieron significativamente el *spreading* plaquetario sobre CRP. Los estudios por DMR indicaron unión de dichas moléculas a GPVI. Además, en los estudios farmacocinéticos SEDN2 demostró buena estabilidad en plasma humano pero menor en plasma de ratón, así como una considerable unión a proteínas plasmáticas, lo que sugiere diferencias entre especies en los procesos farmacocinéticos (Fig. 1, ver página siguiente).

Conclusiones: A través de ensayos de caracterización fenotípica, funcional y farmacológica, se demostró una SAR de las moléculas sintetizadas y se identificaron tres muy prometedoras a la hora de inhibir la activación plaquetaria mediada por GPVI. Estas moléculas están sirviendo de punto de partida para una optimización estructural que permita obtener una molécula "lead" con propiedades farmacológicas óptimas para ser llevada a ensayos preclínicos como potencial nuevo antitrombótico.

Fuentes de financiación y ayudas recibidas: Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España [PID2019-108727RB-I00], cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); Consellería de Cultura, Educación e Ordenación Universitaria, Xunta de Galicia (acreditación del centro como Centro Singular de investigación de Galicia); Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH-FETH), a través del 2.º Premio López-Borrascas concedido a este proyecto en su convocatoria de 2021.

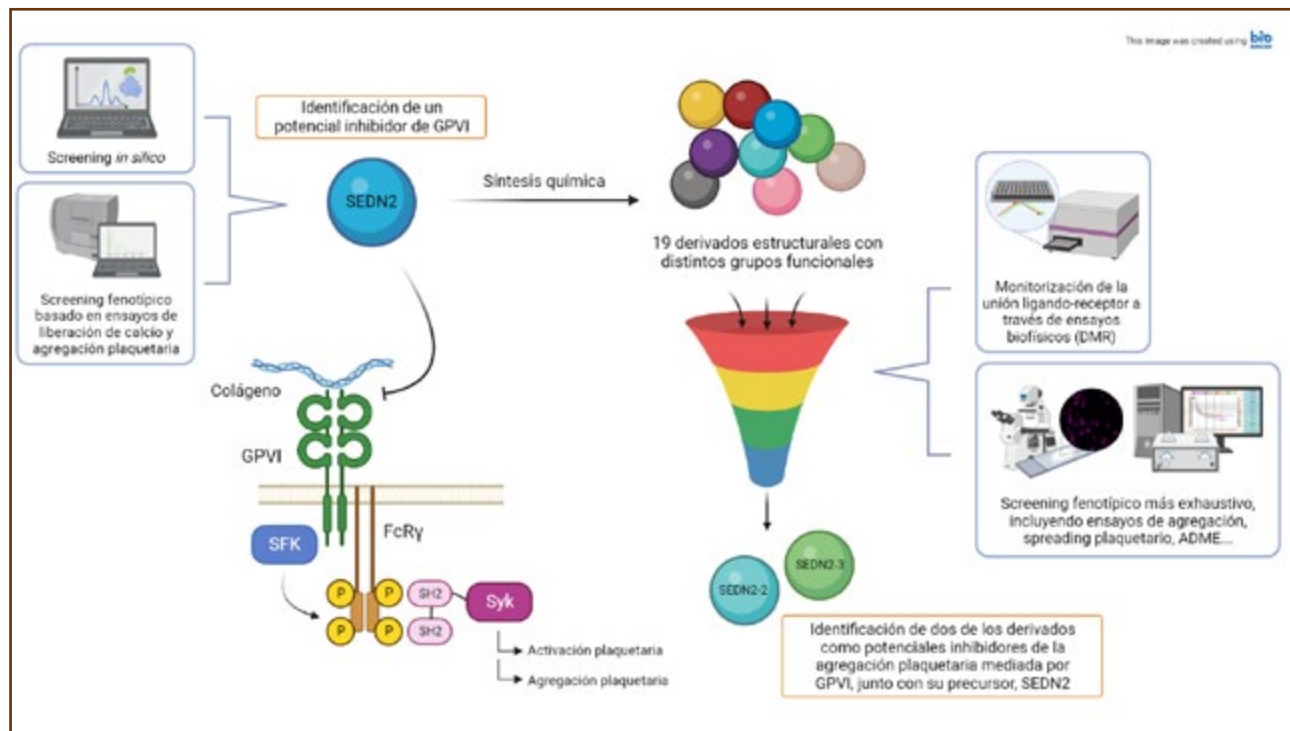


Fig. 1.

CO-202. Evaluación "in vitro" de la eficacia hemostática de plaquetas convencionales, atemperadas y congeladas. Posible empleo en el medio militar

J. R. Díaz Valdés; R. Navarro Suay

Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

Introducción: La hemorragia exanguinante es la primera causa de muerte prevenible del combatiente en los conflictos armados, convirtiendo así la posibilidad de transfundir hemocomponentes de manera precoz en una prestación absolutamente fundamental durante la asistencia sanitaria a las bajas generadas en las operaciones militares. A lo largo de los numerosos conflictos acontecidos durante el pasado siglo, se han producido importantes cambios en el tratamiento hemoterápico a las bajas junto con una evolución de la doctrina sanitaria respecto a este tema. En algunos protocolos de transfusión masiva se ha empleado la técnica diagnóstica de la tromboelastometría (TE). La TE es una prueba que muestra las propiedades viscoelásticas de la sangre desde la formación del coágulo hasta su fibrinólisis, evalúa la función plaquetaria y se correlaciona con el proceso fisiológico de la hemostasia de una forma rápida.

Objetivo: El objetivo principal de este estudio es evaluar *in vitro* la capacidad hemostática de los diversos concentrados de plaquetas frías, congeladas y frescas mediante pruebas de coagulación estandarizadas y tromboelastometría, esclareciendo si se mejora significativamente la contribución al coágulo con

los *pool* de plaquetas frías (conservadas a 4°C), en comparación con las plaquetas frescas y congeladas. También se pretende determinar qué ventajas supondría la incorporación de las plaquetas frías en la medicina transfusional realizada en el medio militar.

Material: Se diseñó un estudio experimental para comparar *in vitro* plaquetas frías (refrigeradas), congeladas y frescas (convencionales), analizando su rendimiento y efectividad mediante análisis sistemático de sangre, mecanismos de laboratorio de coagulación rutinarios (Tiempo de Protrombina, Actividad de Protrombina, Tiempo de Cefalina y Fibrinógeno) y Tromboelastometría rotacional (ROTEM). Se reclutó una muestra de 20 pacientes sanos, tras informarles por escrito y conseguir el preceptivo consentimiento informado donaron 6 tubos con citrato de 10 ml. de sangre por paciente. Para la comparativa, los datos recogidos de la realización del ROTEM entre muestras basales y experimentales (tras transfusión de plaquetas) se distribuyeron normalmente y se analizaron utilizando la prueba *t* de Student pareado y fueron analizadas por regresión lineal múltiple, ajustando y no ajustando según el recuento de plaquetas. Se consiguió la aprobación por parte del Comité de ética de investigación con medicamentos y del comité de investigación del hospital.

Resultados: La media del parámetro EXTEM CT es inferior de forma significativa en la muestra con plaquetas congeladas respecto al de plaquetas atemperadas y normales. La media del parámetro EXTEM CFT es inferior de forma significativa en la muestra con plaquetas normales respecto al de plaquetas congeladas. La media del parámetro EXTEM CFT es inferior de forma significativa en la muestra con plaquetas congeladas respecto al

de plaquetas atemperadas. La media del parámetro Índice Plaquetar es superior de forma significativa en la muestra con plaquetas normales respecto al de plaquetas atemperadas. La media del parámetro MCE PI es superior de forma significativa en la muestra con plaquetas atemperadas respecto al de plaquetas congeladas (Figs. 1 y 2).

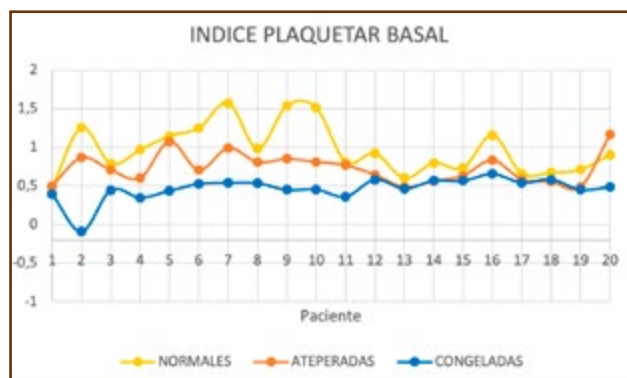


Fig. 1.

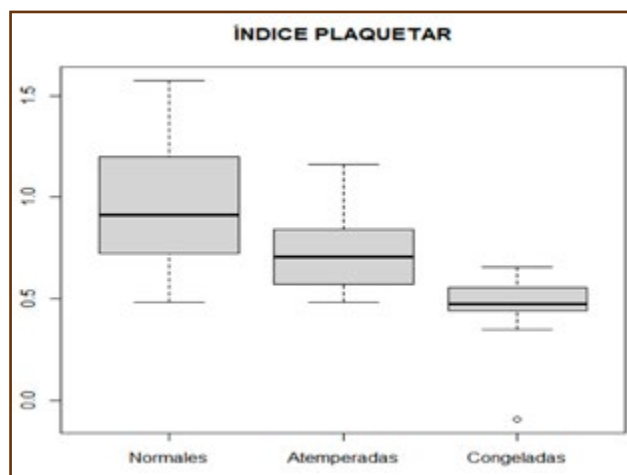


Fig. 2.

Conclusiones: Tras evaluar *in vitro* la capacidad hemostática mediante pruebas de coagulación estandarizada y tromboelastometría, las plaquetas atemperadas mejoran significativamente la máxima elasticidad del coágulo en relación al recuento plaquetar en comparación con las plaquetas congeladas, pero no respecto a las plaquetas frescas. La incorporación de las plaquetas atemperadas en la medicina transfusional en el medio militar supondría una alternativa más de tratamiento para la baja con hemorragia exanguinante y aportaría ventajas logísticas al incrementar la caducidad de las plaquetas estándar de siete a veintidós días y simplificar el procesamiento, transporte y reconstitución al medio líquido del hemocomponente al no ser necesario su congelación.

CO-203. ¿Cómo sospechar trastorno plaquetario familiar con predisposición a malignidad hematológica?

Tiago Monteiro-Brás¹; Filipa Fonseca-Dias¹; Inês Ramos¹; Catarina Lau²; Ana Gonçalves³; Catarina Monteiro⁴; Mónica Pereira⁵; Marta Gonçalves¹; Rosário Santos; Eugénia Cruz¹; Sara Morais³

¹Unidade de Trombose e Hemostase e Centro de Coagulopatias Congénitas. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA). Portugal; ²Serviço de Hemato-Oncologia. Instituto Português de Oncologia do Porto. Porto, Portugal. ³Laboratório de Citometria. Unidade de Diagnóstico Hematológico Margarida Lima. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA). Portugal. ⁴Unidade de Genética Molecular. Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães (CGMJM). Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA). Portugal. ⁵Unidade de Investigação Biomédica Multidisciplinar. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto, Portugal

Introducción: Las mutaciones en la línea germinal del gen que codifica el factor de transcripción RUNX1 causan un trastorno plaquetario familiar asociado a malignidad hematológica (TPFMH). Este trastorno se caracteriza por trombocitopenia moderada, disfunción plaquetaria y un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos hematológicos (TMH). La disfunción plaquetaria está relacionada con la expresión alterada de genes regulados por RUNX1, lo que contribuye a la variabilidad fenotípica. Aunque la secuenciación de alto rendimiento (HTS, por sus siglas en inglés) mejora el diagnóstico, todavía no logra detectar aproximadamente el 20 % de los casos, lo que destaca la importancia de un análisis dirigido a genes basado en la sospecha clínica.

Objetivo: El objetivo de este estudio es identificar indicadores clínicos y de laboratorio clave que puedan generar sospecha de este diagnóstico, lo que permitiría implementar procedimientos de tamizaje para una mejor identificación de los individuos afectados.

Material: Se caracterizó a trece pacientes pertenecientes a cuatro familias no relacionadas con mutaciones en la línea germinal de RUNX1. En dos familias, las mutaciones fueron identificadas mediante HTS, mientras que en las otras se utilizaron la técnica de Amplificación de Sondas Dependiente de Ligadura Múltiple (MLPA, por sus siglas en inglés). La evaluación clínica incluyó la descripción de la hemorragia, puntuación de sangrado (PS) según ISTH-BAT y antecedentes familiares de TMH. La evaluación plaquetaria incluyó recuento plaquetario, morfología e índices (volumen plaquetario medio, fracción de plaquetas inmaduras), estudios funcionales (tiempo de oclusión por PFA-200 y lumiagregometría) y expresión de glicoproteínas mediante citometría de flujo.

Resultados: Se estudiaron un total de 13 individuos (9 hombres y 4 mujeres), con una mediana de edad de 30 años (rango: 0-64) al momento del diagnóstico. Todos los pacientes presentaban síntomas hemorrágicos de diferentes intensidades, principalmente epistaxis y fácil aparición de hematomas, a pesar de una mediana de PS de 2 (rango: 0-9). Solo se informó un historial de TMH en una de las familias. El análisis de plaquetas reveló una trombocitopenia moderada, con una mediana de plaquetas de 119,000/uL (rango intercuartílico (RIC): 88,500-136,000), VPM

mediana de 10.2 fL (RIC: 9.5-11.3) y FPI mediana de 3.7 % (RIC: 3.4-5.1). El tiempo de oclusión fue anormal en 10 de los 11 pacientes evaluados y todas las pruebas de agregación plaquetaria realizadas mostraron afectaciones variables. Entre las glicoproteínas plaquetarias analizadas, solo se encontró una disminución significativa en GpIa, con un valor mediano del 37.45 % dN (RIC: 28.18-57.20 %).

Conclusiones: La caracterización de los pacientes ha revelado un patrón único que consiste en una trombocitopenia moderada autosómica dominante con plaquetas disfuncionales y de tamaño normal, acompañada de una expresión significativamente disminuida de GpIa. El conocimiento de este patrón es fundamental para sospechar el diagnóstico de TPFMH y debe llevar a realizar estudios, incluso en ausencia de variantes RUNX1 detectadas mediante HTS.

CO-204. Trombocitopenias congénitas asociadas a alto riesgo de desarrollar neoplasia hematológica: experiencia del GEAPC

A. Marín Quílez¹; R. Benito²; A. Zamora-Cánovas¹; A. Rodríguez-Alén³; T. Sevivas⁴; P. L. Gómez-González¹; L. Díaz-Ajenjo²; N. Butta⁵; R. Campos⁶; P. Escribano⁷; J. Huertas-Aragoneses⁸; A. León⁹; M. López-Duarte¹⁰; A. Mompel¹¹; R. Oña¹²; I. Peláez-Pleguezuelos¹³; F. Ramos¹⁴; E. Sebastián¹⁵; C. Serrano¹⁶; C. Sierra-Aisa¹⁷; P. Velasco¹⁸; R. Vidal-Laso¹⁹; M. L. Lozano¹; J. M. Bastida²; J. Rivera¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. CIBERER-U765. Murcia, España. ²Departamento de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca, España. ³Hospital Universitario de Toledo. Toledo, España. ⁴Complejo Hospitalario de Coimbra. Coimbra, Portugal. ⁵Hospital Universitario La Paz – IDIPAZ. Madrid, España. ⁶Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera, Cádiz. España. ⁷Hospital General Río Carrión. Palencia, España. ⁸Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid, España. ⁹Hospital General de La Gomera. Islas Canarias, España. ¹⁰Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, España. ¹¹Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante. España. ¹²Hospital MD Anderson Cancer Center Madrid. Madrid, España. ¹³Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España. ¹⁴Hospital Universitario de León. León, España. ¹⁵Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid, España. ¹⁶Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España. ¹⁷Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya. España. ¹⁸Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España. ¹⁹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid, España

Introducción: En las trombocitopenias hereditarias (TH) relacionadas con los factores de transcripción RUNX1 (RUNX1-RT), ETV6 (ETV6-RT), o con la ankirina 26 (ANKRD26-RT), el sangrado no suele ser relevante, pero existe alto riesgo (10-45 %) de desarrollar neoplasia hematológica (NH). Su diagnóstico genético (DG) es esencial, ya que el genotipo condiciona su historia natural y, consecuentemente, su pronóstico y manejo clínico. La secuenciación masiva (NGS) facilita su DG y la medicina personalizada.

Objetivo: Determinar la frecuencia, y revisar las características clínicas, fenotipo plaquetario y patología molecular, de los pacientes con TH de alto riesgo de NH, en la serie de TH del Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC).

Material: Desde 2008, hemos reclutado 296 pacientes (174 familias [Fam]) con probable TH según su historial clínico-biológico. Nuestra re-evaluación incluyó *bleeding score* (BS) (ISTH-BAT), hemograma y frotis. En muchos enfermos valoramos el fenotipo plaquetario (agregación plaquetaria (LTA), citometría, microscopía, otros). El DG se abordó por secuenciación Sanger de genes candidatos (hasta 2014), o por NGS. Las variantes genéticas candidatas se clasificaron según criterios ACMG/AMP.

Resultados: Obtuvimos un DG en 208 pacientes (76.3 %) (135-Fam), identificando 26 tipos de TH. Treinta pacientes (17-Fam) son RUNX1-RT (14.4 %), 16 (5-Fam) ANKRD26-RT (7,7 %) y 7 (4-Fam) ETV6-RT (3.4 %). En los pacientes RUNX1-RT, las medianas de edad de identificación de la citopenia y del DG fueron 17 (0-56) y 27 (1-71) años, respectivamente. Un 89 % tenían trombocitopenia leve-moderada (95×10^9 plq/L (15-142)) y sangrado leve (BS = 2 (0-12)). De 13 pacientes evaluados, el 83,3 % mostró LTA reducida con colágeno 2 µg/ml, y un 80 % niveles bajos de GPIa. Identificamos 15 variantes distintas en RUNX1 (8 nuevas); 47 % *missense*; 30 % *nonsense*; 12 % grandes deleciones; 6 % *splicing*; 6 % *frameshift*. Son patogénicas (PV) el 64,7 %, 5,9 % probablemente patogénicas (LPV) y 29,4 % de significado incierto (VUS). En 7 casos la variante era *de novo*. Diez pacientes (33,3 %) desarrollaron NH (mediana, 49 años) (Tabla 1, ver página siguiente). El 53 % de ellos tenían al menos 1 familiar afecto de NH (%: LMA, 53,5; SMD, 10,7; LMC, 7,1; LMA-post-SMD, 3,6) o tumor sólido (%: mama, 14,2 [50 % BRCA2+]; próstata, 7,1; estómago, 3,6). En los 16 casos con ANKRD26-RT, la trombocitopenia se detectó a los 16(0-60) años, mientras que el DG se obtuvo a los 36(0-79). En todos, la trombocitopenia era moderada [mediana: $53,5 \times 10^9$ plq/L (8-119)], mayoritariamente asintomática (BS = 1,5 (0-12) y no asociada a disfunción plaquetaria (5 casos estudiados). Detectamos 3 variantes distintas en 5'UTR de ANKRD26 (1 LPV, 2 VUS). Una paciente mostró variante *de novo*. El 25 % desarrolló neoplasia (3 casos NH; 1 cáncer de mama) a los 42 años (mediana). Dos de 5 familias tenían antecedentes de NH (SMD o LMA) (Tabla 1). En los pacientes ETV6-RT, el DG fue a los 30 (3-59) años, pero la trombocitopenia, moderada [97×10^9 plq/L (8-119)] y no asociada a sangrado (BS = 0(0-4)), ya se detectó a los 12 (2-33) años. El estudio funcional en un único caso mostró defectos en LTA, activación y número de gránulos densos. Identificamos 4 variantes *missense* distintas (2 PV y 2 LPV/VUS) en ETV6. Un paciente desarrolló LLA-B a los 12 años (Tabla 1).

Conclusiones: El subgrupo de TH de riesgo de NH es el más frecuente (25.5 % de los casos [19 % de familias] en nuestra cohorte de TH. Se constata un retraso excesivo (10-20 años) en su DG respecto de la edad de identificación de trombocitopenia. Una tasa de NH del 28 % refuerza la criticidad del DG precoz de estos enfermos.

Financiación: ISCIII&Feder-PI20/00926-PMP21/0005; GR-S2551/A/22; Fundación Séneca 21920/PI/22; beca postdoctoral de la SEHH (Marín-Quílez A); FI21/00157 (Zamora-Cánovas A).

Tabla 1. Características generales de los 15 pacientes con RUNX1-RT, ANKRD26-RT O ETV6-RT que han desarrollado neoplasia hematológica o tumor sólido

	DG	Neoplasia	Criterios WHO	Edad sospecha TH	Edad DG	Edad neoplasia	DG previo a neoplasia	MO, Morfología	MO, Molecular	MO, CTG	TTO	Edad inicio TTO	Respuesta TTO	Vivo
P1	RUNX1 c.416G>A p.Arg169Gln	NH	SMD - CRDU	48	48	49	Si	Blastos=0%. Hipocelelularidad. Serie eritroide con signos de hiperplasia e incremento del número de progenitores inmaduros. Serie mielode de normal maduración. Serie megacariocítica de tamaño pequeño, con núcleos hipobulados, con rasgos displásicos.	No	No	No	-	-	Si
P2	RUNX1 c.416G>A p.Arg169Gln	NH	LMA M1 (FAB)	10	74	74	No	Blastos = 34%. Serie mielode con predominio de formas inmaduras, escasa maduración, marcados rasgos disgranulopoyéticos, defectos de segmentación, clumping cromatínico. CMF: 20% blastos mieloides, con expresión de MPO, CD34+, CD117+, CD13+, CD11b+ Expresión aberrante de CD7 y CD26	RUNX1 som8co c.334_330d eCTGCC [p.Leu112_P10113] E2h2 c.1934A>G y c.1977A>C	FISH normal. Cariotipo 46,XX[29]	QT: 3+7 aleado (IDA+ARA-C)	75	Refractaria a primera línea de tratamiento. Exitus	No
P3	RUNX1 c.416G>A p.Arg169Gln	NH	SMD - CRDM	n/a	71	71	No	n/a	n/a	n/a	QT: Factores de crecimiento eritropoyético + G-CSF + AZA	71	No responde. Se trata con filgrastim. Exitus	No
P4	RUNX1 c.416G>A p.Arg169Gln	NH	LMA M1 (FAB)	46	46	47	Si	Blastos = 32%, de tamaño mediano-grande, sin granulación. CMF: 13% de blastos mieloides, con expresión de CD22 y parcial de CD7 y Tdt, sin expresión de CD33	WT1+	FISH 4 copias para los genes MLL y EVI en el 11% de los núcleos y en el 50% de las metafases. Cariotipo 63-90,XXXX[10]/46,XX[20]	QT: IDA-ARA-C +/- quizartinib	47	RC post inducción: Dos meses después comienza mantenimiento Ara-C +/- quizartinib	Si
P5	RUNX1 c.410C>T p.Arg204*	NH	LMA M4 (FAB)	n/a	46	46	No	Blastos = 44% + 16% promonocitos = 60% infiltración	F1T3+ / SF3B1+	FISH normal Cariotipo 47, XX, +[62] / 46, XX [15]	QT: IDA-ARA-C + midostaurin HSCT Ato-DNE AMA (FluBu) DnE 10/10	46	RC EBR-	Si
P6	RUNX1 c.402C>T p.Gln268*	NH	SMD tipo M2	24	26	32	Si	Blastos (CD34+) = 3-4% 5% mieloblasto tipo I, 0% mieloblasto tipo II, 3% promonocitos. Megacariocitos hipobulados y/o dismórficos.	ninguna variante somática	FISH normal. Cariotipo normal	No	-	-	Si
P7	RUNX1 c.416G>A p.Arg169Gln	NH	n/a	31	36	42	Si	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	Si
P8	RUNX1 c.416G>A p.Arg169Gln	NH	n/a	n/a	66	60	Si	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	Si
P9	RUNX1 c.580A>G p Thr196Ala	NH	SMD - CRDU	42	46	52	Si	Blastos 4% Megacariocitos frecuentes con rasgos displásicos.	IDH positivo	FISH normal. Cariotipo normal	No	-	-	Si
P10	RUNX1 c.580A>G p Thr196Ala	NH	SMD - CRDM	n/a	Post-morte m	48	No	Blastos = 0% MO hipocelular con trombocitopenia disminuida, hiperplasia eritroide relativa, dismorfas en serie roja. CMF: parate medular en la serie granulocítica, displasia eritroide	No	del7q	HSCT Ato-DNE 10/10 EICH digestivo GIII, cutáneo GIII y hepático. Global III.	49	RC EBR- y Quemismo completo Exitus	No
P11	ANKRD26 c.118C>G	Cáncer mama	-	n/a	51	49	No	-	-	-	QT: Tamoxifen RT	-	-	Si

DG: diagnóstico genético; NH: neoplasia hematológica; TH: trombocitopenia hereditaria; MO: médula ósea; TTO: tratamiento; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; HSCT: trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas; SMD-CRDU: síndrome mielodisplásico tipo citopenia refractaria con displasia unilínea; SMD-CRDM: síndrome mielo displásico tipo citopenia refractaria; n/a: sin respuesta. La edad se indica en años.

Continúa en la página siguiente

Tabla 1 (Cont.). Características generales de los 15 pacientes con RUNX1-RT, ANKRD26-RT O ETV6-RT que han desarrollado neoplasia hematológica o tumor sólido

P12	ANKRD26 c.-118C>G	NH	SMD – displasia unifilínea	n/a	44	37	No	Blastos = 3.0%. La mayoría de los fragmentos presentan celularidad disminuida por la edad, megacariocitos presentes en los distintos estados de maduración, algunos monocitoides.	n/a	n/a	No	-	-	Si
P13	ANKRD26 c.-118C>G	NH	LLA L2 (FAB). Ph positivo	42	79	81	Si	Blastos = 80%, de tamaño intermedio, cromatina homogénea con 1 a 2 nucleolos prominentes. De forma aislada se observa mínima granulación azarófila y vacuolas. MO hiper celular con disminución de las series megacariocítica, eritroide y granulopoyética	BCR/ABL p210 positivo	Carotipo XYY	QT: Protocolo LAL 66/09H con dosis ajustadas a función renal en paciente frágil (vincristina 1mg dosis total, daunorubicina al 70%, metimb 400mg/ día)	81	Respuesta molecular mayor. Exitus	No
P14	ANKRD26 c.-118C>G	NH	SMD – CRDU	36	40	36	No	Blastos = 4%. Hiperplasia con displasia de megacariocitos (rasgos enmaduros, pequeños y con núcleo tabuladado). CMF: precursores CD34+. Blastos maduros=3.4% de la celularidad global	JAK2 V617F neg	Carotipo normal. FISH negativa para Cr5, Cr7, Cr8 y TP53	n/a	36	n/a	Si
P15	ETV6 c.1103T>G p.Phe368Cys	NH	LLA-B infantil	12	26	12	No	n/a	ninguna variante somática	Carotipo normal. FISH n/a	QT: Protocolo LAL- SHOP-2005: Prednisona, Daunorubicina, Vincristina, Ciclofosfamida & Asparaginasa	12	RC EMR-	Si

DG: diagnóstico genético; NH: neoplasia hematológica; TH: trombocitopenia hereditaria; MO: médula ósea; TTO: tratamiento; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; HSCT: trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas; SMD-CRDU: síndrome mielodisplásico tipo citopenia refractaria con displasia unifilínea; SMD-CRDM: síndrome mielo displásico tipo citopenia refractaria; n/a: sin respuesta. La edad se indica en años.

CO-205. Identificación de una nueva variante en homocigosis que afecta al *splicing* del gen *VPS33B* causante de un sangrado de origen desconocido sindrómico

Lorena Díaz-Ajenjo¹; Ana Marín-Quílez²; Jorge Pla-Muñoz³; Beatriz Rey-Bua³; Sandra Santos-Mínguez¹; Cristina Miguel-García¹; José Ramón González-Porras³; Rocío Benito¹; José Rivera⁴; José María Bastida⁵

¹Centro de Investigación del Cáncer – CSIC. Universidad de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Salamanca. ²Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. CIBERER-ISCI. Murcia. ³Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca. ⁴Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. CIBERER-ISCI. Murcia; en representación del Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC). ⁵Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca; en representación del Registro Español de Trastornos Plaquetarios Congénitos (RETPLAC)

Introducción: Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) son un grupo heterogéneo de enfermedades que predisponen al

sangrado y/o trombocitopenia e incluso pueden formar parte de un síndrome. La secuenciación del exoma completo (WES) es de utilidad para el diagnóstico de aquellos pacientes con clínica sindrómica.

Objetivo: Caracterización clínica, funcional y molecular de una familia con fenotipo hemorrágico sindrómico.

Material: Estudio de 2 pacientes, de una familia consanguínea de primer grado, con sangrado patológico (*bleeding score* o BS) según escala ISTH-BAT y clínica sindrómica asociada (Tabla 1, ver página siguiente). Fenotipo de laboratorio: hemograma, frotis de sangre periférica, agregometría de transmisión de luz (LTA), citometría de flujo (CMF) para el análisis de la expresión de glicoproteínas y secreción de gránulos y estudio del exoma completo (WES). Análisis por *western blot* (WB) de la proteína y gránulos alfa. Estudio del *splicing* alternativo mediante Sanger.

Resultados: Los casos índices (II.1 y II.2) fueron derivados a nuestra consulta por sangrado moderado-grave, talla baja, retraso motor del lenguaje, insuficiencia renal leve y colestasis. El hemograma y estudio básico de coagulación fueron normales. En el frotis se objetivaron plaquetas grandes e hipogranulares. El estudio de LTA fue normal. Mediante CMF se evidenció un defecto en la activación plaquetaria (II.1: 38,6 %; II.2: 49 % de activación frente a un 91,9 % de activación del control tras estimulación TRAP25 μM), y una alteración en la liberación de los gránulos alfa con diferentes agonistas (II.1: 44,5 % y 41,9 %; II. 2: 51,3 % y 34,4 % frente a un 88,2 % y 97,1 % del control tras estimulación con ADP 10 μM y TRAP6 25 μM, respectivamente). Me-

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de los 2 pacientes de estudio		
Paciente	II. 1	II. 2
Edad (años)	16	13
ISTH-BAT	Epistaxis (2), equimosis (2), Extracciones dentales (3), adenoidectomía (4)	Equimosis (1), epistaxis (2)
Fenotipo hemorrágico	BS=11	BS=3
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	208	290
VPM (fL)	9,2	8,7
Frotis de Sangre Periférica	Grandes: 20% Hipogranulares: 10%	Grandes: 9% Hipogranulares: 12%
Manifestaciones clínicas		
Neurológicas	Retraso motor del lenguaje moderado	Dificultad de aprendizaje en relación a TDAH, retraso motor del lenguaje leve, dishormogénesis tiroidea
Renales	Síndrome de Fanconi leve (tubulopatía)	Síndrome de Fanconi leve (tubulopatía)
Endocrinas	Déficit de hormona del crecimiento y dishormogénesis tiroidea	Déficit de hormona del crecimiento y dishormogénesis tiroidea
Dermatológicas	Queratosis palmoplantar	Queratosis palmoplantar
Hepáticas	Colestasis y hepatomegalia	Colestasis y hepatomegalia
ORL	Hipoacusia neurosensorial leve	Hipoacusia neurosensorial leve
Alteraciones analíticas		
Creatinina (mg/dL)	0,76	0,5
Cistatina C (mg/dL)	1,2	1,2
Bi T (mg/dL)	0,9	1,2
ALT (U/L)	72	84
AST (U/L)	44	67
Fosfatasa alcalina (mg/dL)	498	735

diente WES identificamos una variante en homocigosis en el exón 16 del gen *VPS33B* (c.1225+5G>C). El análisis *in silico* sugiere que la variante rompe el sitio canónico donador de *splicing* y se introducen 114 pares de bases del intrón 16 en el transcrito del gen. Mediante WB comprobamos que había una menor expresión de *VPS33B* (II. 1: 12 %; II.2: 8,03 % de expresión con respecto al control) y del factor de von Willebrand (II.1: 23,7 % y II.2: 36,3 % de expresión con respecto al control).

Conclusiones:

1. El estudio integrado de caracterización clínico-biológica y molecular ha permitido el diagnóstico de síndrome de Artrogriposis, Disfunción Renal y Colestasis (ARC) en estos pacientes con un sangrado de origen desconocido. Identificamos una variante en homocigosis en el gen *VPS33B* ampliando el espectro de conocimiento de esta enfermedad rara y la disfunción plaquetaria asociada.
2. Este estudio refuerza el valor del WES en el diagnóstico genético de los TPCs de fenotipo no específico y sindrómico.

Financiación: JCYL-EDU/1868/2022, GRS2551/A/22, GR-S2314/A/21, ISCIII&FEDER-PI20/00926-PMP21/0005, Fundación Séneca 21920/PI/22, beca postdoctoral de la SEHH (AMQ).

CO-206. Descripción de una cohorte de 5 familias con trombocitopenia con mutaciones en *GFI1B* identificadas mediante WES

Perla Bandini¹; Nina Borràs; Laura Martín-Fernández; Rubén Berrueto²; Susanna Gassiot³; Eugenia Fernández Mellid⁴; Andrés Peleteiro Raquindo⁵; Nazly Santos⁶; Ramón Salinas Argente⁷; Natalia Comes; Lorena Ramírez; Francisco Vidal⁵; Irene Corrales⁵

¹Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. ²Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. ³Departament de Genètica, Microbiologia y Estadística. Universitat de Barcelona. Barcelona. ⁴Servei d'Hematologia Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu Barcelona. ⁵Institut de Recerca Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (IRP-HSJD).

Universitat de Barcelona. Barcelona. ³Servei de Diagnòstic de Laboratori. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Institut de Recerca Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (IRP-HSJD). Universitat de Barcelona. Barcelona. ⁴Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS-SERGAS). Santiago de Compostela, A Coruña. ⁵Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. ⁶Servei d'Hematologia. Institut Català d'Oncologia (ICO). Girona. ⁷Servei d'Hematologia i Hemoteràpia. Hospital Universitari Sagrat Cor. Universitat Internacional de Catalunya. Barcelona

Introducción: El gen *GFI1B* codifica para un factor de transcripción (TF) que controla la eritro y la megacariopoyesis, y desde 2013 se encuentra entre los 66 genes de primera línea que la ISTH asocia a trastornos plaquetarios. Hasta la fecha, solo se han reportado 21 mutaciones en *GFI1B* responsables del trastorno hemorrágico plaquetario de tipo 17 (OMIM #187900). Este se caracteriza principalmente por macrotrombocitopenia congénita asociada a un bajo contenido de gránulos α y anisopoiquilocitosis, pero existe una variabilidad notable entre el fenotipo observado en las poco más de 20 familias descritas con esta patología.

Además, dado que las manifestaciones clínicas pueden estar causadas por enfermedades con diferente base genética, el estudio molecular es una herramienta imprescindible para alcanzar un diagnóstico definitivo y establecer un correcto seguimiento y manejo clínico en estos pacientes.

Objetivo: En este estudio se presenta una cohorte de 5 familias con trombocitopenia en las que la secuenciación del exoma completo (WES) ha permitido identificar mutaciones en *GFI1B*, aportando nuevas evidencias de su correlación con el fenotipo.

Material: La WES se aplicó a los 5 *propositus* utilizando el protocolo *Illumina DNA Prep with Enrichment* y las librerías se secuenciaron en un *NextSeq500* (Illumina). El análisis bioinformático para identificar y anotar variantes se realizó con los programas *DRAGEN Enrichment* y *Variant Interpreter* (Illumina). Se aplicaron filtros de frecuencia (MAF < 1 %), calidad de las variantes y un panel virtual de 290 genes relacionados con trastornos hemorrágicos hereditarios (Tabla 1).

Resultados: Todos los *propositus*, excepto uno, presentaban diátesis hemorrágica y dos de ellos tenían orientación clínica previa de trombopenia inmune (TI). Destaca la variabilidad en el recuento plaquetario (entre 21 y 161 x 10⁹ plaquetas/L).

Tabla 1. Correlación genotipo-fenotipo de las cinco familias estudiadas con mutación en *GFI1B*

Familia	Familia 1	Familia 2	Familia 3	Familia 4	Familia 5	
Paciente	RBDS0026	RBDS0026_F1 (madre)	RBDS0048	RBDS0061	RBDS0085	RBDS0128
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer	Mujer
Edad debut	3 años	ND	13 años	2 meses	ND	27 años
Edad actual	21	ND	20	53	58	29
Sangrado	Sí, BAT = 6	Sí, BAT = 6	No	Sí	Sí, BAT = 11	Sí
Sospecha TI	No	No	No	Sí	No	Sí
Plaq (10 ⁹ /L)	100-150	84	90-154	21-44	161	102
Gránulos α	↓ contenido	↓ contenido	ND	↓ contenido	ND	ND
CD34	ND	ND	ND	↑	ND	ND
Anisopoiquilocitosis	Sí	Sí	ND	ND	ND	ND
VPM (fL)	12,5	12,3	13,5	8,8-10,8	11,3	15,2
Agregaciones	↓ADP, Epi, Col, Risto	↓ADP, Epi, Col	↓ADP, Epi	ND	ND	ND
Variante (NM_004188.4)	c.814+1G>A		c.648+1G>A	c.737G>A		c.521C>A
Proteína	-		-	p.(Arg246Gln)		p.(Thr174Asn)
Dominio	Entre ZF4 y ZF5		Entre ZF2 y ZF3	Entre ZF3 y ZF4		ZF1
ACMG	P		LP	VUS		LP
Descrita	Jhonson, et al.		No	No		Saes, et al.

ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics; BAT: *bleeding assessment tool* de la ISTH; Col: colágeno; Epi: epinefrina; LP: *likely pathogenic*; ND: no disponible; P: patogénico; Plaq: plaquetas; Risto: ristocetina; VPM: volumen plaquetar medio; VUS: *variant of uncertain significance*; ZF: *zinc finger*.

siendo el volumen plaquetario medio elevado en tres pacientes (VPM > 12fL), compatible con macrotrombocitopenia. En dos *propositus* se pudo determinar la disminución del contenido de los gránulos α plaquetarios y se obtuvieron evidencias que caracterizan específicamente el trastorno asociado a mutaciones en *GFIIB*: uno presentaba anisopoiquilocitosis y el otro un aumento de la expresión de CD34. Además, en dos *propositus* se ha llevado a cabo el análisis de la agregación plaquetaria, resultando disminuido como mínimo con ADP y epinefrina en todos ellos, lo que concuerda con previas descripciones. En total se han identificado cuatro variantes únicas en *GFIIB*, dos de *splicing* y dos *missense*, clasificadas como variantes patogénicas, probablemente patogénicas o de significado incierto según la American College of Medical Genetics and Genomics. Dos variantes no han sido descritas previamente. Además, dos variantes se localizan entre los dominios *zinc finger* 3 al 5 que intervienen en la unión del TF con el DNA, lo que sugiere que podrían comprometer la acción de la proteína en el control transcripcional.

Conclusiones: El estudio molecular mediante WES ha permitido desvelar la base genética común en las cinco familias mediante la identificación de una variante en *GFIIB*, orientar el manejo clínico de los pacientes y ampliar el conocimiento de la epidemiología molecular asociada gracias a la descripción de dos variantes nuevas. Por último, se pretenden aplicar otras herramientas moleculares, como la secuenciación de RNA, para analizar el perfil de expresión asociado a las variantes identificadas y determinar el mecanismo patogénico de las variantes de *splicing*.

CO-207. Prevalencia y factores de riesgo asociados a la trombocitopenia inmune en pacientes con lupus eritematoso sistémico y modelo predictivo para evaluar su riesgo de aparición

Jesús Cornudella Lema¹; Irene Carrión-Barberà²; Sergio Vázquez Montes de Oca³; Francesc García-Pallarols⁴; Tarek Carlos Salman-Monte²; Blanca Sánchez-González⁴

¹Facultad de Medicina. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona. ²Servicio de Reumatología. Hospital del Mar. Barcelona. ³Grupo de Investigación en Informática Biomédica. IMIM. Barcelona. ⁴Servicio de Hematología. Hospital del Mar. Barcelona

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con gran variedad de manifestaciones, entre las cuales se encuentra la trombocitopenia inmune (PTI). La presencia de PTI en el LES es de un 7-40 %.

Objetivo: Determinar la prevalencia de PTI en la cohorte de pacientes con LES del Hospital del Mar, identificar aquellos factores de riesgo asociados a su desarrollo y construir un modelo predictivo capaz de evaluar el riesgo de padecer PTI en estos pacientes.

Material: Se realizó un estudio de casos-controles y se revisaron 407 historias clínicas de pacientes con LES: 34 habían desarrollado PTI (casos) y fueron apareados por sexo y edad con 2 controles con LES sin PTI. Para construir el modelo se selec-

cionaron los casos cuya PTI fue posterior al diagnóstico del LES y sus controles. El modelo consiste en un Random Forest corrido sobre una cohorte de 66 pacientes. Las variables utilizadas fueron aquellas que mostraron más disparidad de frecuencia de aparición entre casos y controles. El modelo se entrenó con el 70 % de la cohorte y se testeó con el 30 % restante. Las puntuaciones obtenidas se calcularon mediante la media de los resultados obtenidos tras 1000 ejecuciones.

Resultados: La prevalencia de PTI fue de 8,35 %, a la edad de $43,14 \pm 17,11$ años. No se hallaron diferencias significativas en variables demográficas entre grupos. Al diagnóstico del LES, los controles presentaban una mayor prevalencia de artritis (p -val = 0,02), mientras que los casos presentaron una mayor proporción de anemia hemolítica (p -val = 0,04). A lo largo de la enfermedad, los casos presentaron mayor presencia de anticoagulante lúpico (p -val = 0,01), anticardiolipina (p -val = 0,044) y anti- β 2GPI (p -val = 0,003). A su vez los casos obtuvieron un SLICC significativamente superior a los controles (p -val = 0,02). En referencia al tratamiento, los casos recibieron micofenolato (p -val = 0,02) y azatioprina (p -val = 0,045) más frecuentemente que los controles. Las variables que mostraron más disparidad e importancia para el modelo fueron: anemia hemolítica, C4 bajo, C50 bajo, anticardiolipina y anti- β 2GPI más frecuentes en casos y úlceras orales, artritis y fenómeno de Raynaud más descritas en controles. El modelo presentó una sensibilidad del 87,53 %, un valor predictivo positivo del 81,92 %, una especificidad del 80,50 %, un área bajo la curva (AUC) del 83,92 % y una exactitud del 83,68 % (Fig. 1; Tablas 1 y 2, ver página siguiente).

Conclusiones: Los pacientes con LES que desarrollan PTI presentan un fenotipo diferente a los que no la desarrollan, con menos artritis y más anemia hemolítica, y mayor positividad de los anticuerpos del síndrome antifosfolípido a lo largo de la enfermedad. Haber desarrollado PTI se asoció con un mayor SLICC y con recibir más tratamiento, indicando probablemente una enfermedad más severa. Nuestro modelo predictivo fue capaz de evaluar el riesgo de desarrollar PTI en pacientes con LES. Mediante la combinación de 8 variables el modelo predice correctamente y con gran exactitud a los pacientes con LES que padecerán PTI.

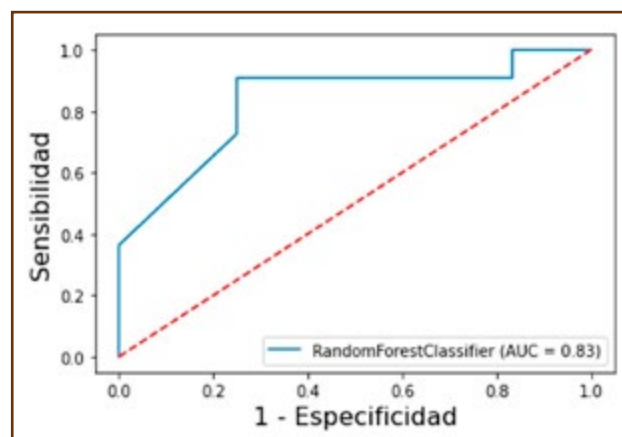


Fig. 1. Área bajo la curva (AUC). Relación entre sensibilidad y 1-especificidad.

Tabla 1. Características de los casos y controles

VARIABLES	CASOS (34)	CONTROLES (68)	P-VAL
Sexo			1,00
Hombre	4/34 (11,76%)	8/68 (11,76%)	
Mujer	30/34 (88,24%)	60/68 (88,24%)	
Edad al diagnóstico LES*	43,14±17,11	43,32±17,06	0,77
Parámetros clínicos y bioquímicos al diagnóstico del LES			
Fotosensibilidad	13/34 (38,24%)	37/68 (54,44%)	0,14
Úlceras orales	6/34 (17,64%)	18/68 (26,47%)	0,45
Artritis	17/34 (50,00%)	50/68 (73,53%)	0,02 (*)
Pericarditis	2/34 (5,71%)	2/68 (2,94%)	0,59
Pleuritis	3/34 (8,82%)	3/68 (4,41%)	0,39
Proteinuria	7/34 (20,59%)	10/68 (14,71%)	0,57
Nefritis	5/34 (14,71%)	6/68 (8,82%)	0,49
Anemia hemolítica	4/34 (11,76%)	1/68 (1,47%)	0,04 (*)
Leucopenia	9/34 (26,47%)	18/67 (26,87%)	1,00
Linfopenia	17/34 (50,00%)	35/67 (52,24%)	1,00
Fenómeno de Raynaud	1/34 (2,94%)	10/68 (14,93%)	0,09
Complemento			
C3 Bajo	14/33 (42,42%)	14/64 (21,88%)	0,06
C4 Bajo	8/32 (25%)	6/64 (9,38%)	0,06
CH50 Bajo	6/32 (18,75%)	4/61 (6,56%)	0,09
Parámetros clínicos e inmunológicos a lo largo del LES			
Anticuerpos			
Anticuerpos Antinucleares	34/34 (100%)	68/68 (100%)	1,00
Anti-dsDNA	20/34 (58,82%)	41/68 (60,29%)	1,00
Anti-Sm	3/33 (9,09%)	11/67 (16,18%)	0,38
Anti-Ro0	10/33 (30,03%)	25/67 (37,31%)	0,51
Anti-Ro52	8/33 (24,24%)	19/66 (28,79%)	0,81
Anti-Ro60	12/33 (36,36%)	29/66 (43,94%)	0,52
Anti-La	5/33 (15,15%)	14/68 (20,59%)	0,60
Anti-RNP	5/33 (15,15%)	20/67 (29,85%)	0,14
DNA-Crithidia	8/33 (24,24%)	16/62 (25,81%)	0,49
Anticuerpos SAF			
Anticardiolipina	15/33 (45,45%)	17/68 (25,00%)	0,04 (*)
ACA IgG	9/33 (27,27%)	7/68 (10,29%)	0,04 (*)
ACA IgM	9/33 (27,27%)	8/68 (11,76%)	0,09
Anti-β2GPI	13/33 (39,39%)	8/66 (12,12%)	0,003(*)
β2GPI-IgG	10/33 (30,03%)	6/66 (9,09%)	0,01 (*)
β2GPI-IgM	7/33 (21,21%)	5/66 (7,56%)	0,10
Anticoagulante lúpico	10/33 (30,03%)	6/66 (9,09%)	0,01 (*)
SAF Clínico	6/34 (17,65%)	6/66 (9,09%)	0,33
Otra conectivopatía	8/34 (23,53%)	23/68 (33,82%)	0,36
SLEDAI Actual^{a,b}	2,12±2,58	1,75±2,45	0,20
SLICC Actual^a	1,12±1,72	0,41±0,79	0,02 (*)
Tratamientos a lo largo del LES			
Corticoides	23/34 (67,65%)	48/68 (70,59%)	0,82
Antimaláricos	29/34 (85,29%)	57/68 (83,82%)	1,00
Micofenolato	14/34 (41,18%)	12/68 (17,65%)	0,02 (*)
Azatioprina	9/34 (26,47%)	7/68 (10,29%)	0,045(*)

Continúa en la página siguiente

Tabla 1 (Cont.). Características de los casos y controles

Leflunomida	3/33 (9,09%)	8/68 (11,76%)	1,00
Metotrexato	4/34 (11,76%)	16/68 (23,53%)	0,19
Belimumab	2/34 (5,88%)	3/68 (4,41%)	1,00
Rituximab	6/34 (17,65%)	3/68 (4,41%)	0,06

(*)Indica diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles (nivel de confianza del 95 %). ^aIndica media \pm desviación típica. ^bSLEDAI-1 PUNTO. PTI: trombocitopenia inmune. SAF: síndrome antifosfolípido; Anti- β 2GP1: anticuerpo anti- β 2-glicoproteína 1. ACA: anticuerpo anticardiolipina. SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. SLICC: Systemic Lupus International Collaborating damage Index.

Tabla 2. Características de la PTI

VARIABLES	FRECUENCIA RELATIVA
Edad al diagnóstico PTI^a	43,35 \pm 17,69
Tiempo al diagnóstico PTI^{a,b}	4,76 \pm 99,70
PTI Antes	11/34 (32,35%)
PTI en el diagnóstico	10/34 (29,41%)
PTI Después	13/34 (38,24%)
Severidad PTI^c	
Leve	13/34 (38,24%)
Moderada	8/34 (23,53%)
Severa	13/34 (38,24%)
<10.000 plaquetas/mm ³ durante PTI	6/13 (46,15%)
Evento hemorrágico durante PTI	12/34 (35,30%)
Equimosis	5/34 (14,70%)
Hemorragia intracraneal	3/34 (8,82%)
Hemorragia pulmonar	2/34 (5,88%)
Hemorragia digestiva	1/34 (2,94%)
Hemorragia ginecológica	1/34 (2,94%)
Respuesta al tratamiento^d	18/34 (52,94%)
Recaída PTI	18/34 (52,94%)

^aIndica media \pm desviación típica. ^bTiempo en meses desde PTI al diagnóstico del LES. ^cPTI severa (< 30.000 plaquetas/mm³); moderada (30.000-50.000 plaquetas/mm³); leve (> 50.000 plaquetas/mm³). ^dRecuento plaquetario > 100.000 plaquetas/mm³ en los primeros 45 días desde el inicio de tratamiento. PTI: trombocitopenia inmune.

CO-208. El VWF purificado corrige la hemostasia primaria disfuncional en pacientes con soporte vital extracorpóreo. Estudios *in vitro* frente a crioprecipitado

Marcos Pino; Ana Belén Moreno-Castaño; Blanca de Moner; Patricia Molina; Helena Ventosa; Meritxell Nomdedeu; Ginés Escolar; Pedro Castro; Elena Sandoval; Maribel Díaz-Ricart

Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

Introducción: La utilización de dispositivos de soporte vital extracorpóreo (SVEC) en pacientes con funciones respiratoria y cardiovascular comprometidas ha aumentado muy significativamente en los últimos años. El procedimiento requiere la administración de heparina para prevenir la trombosis en el circuito, pero, en contraposición, el sangrado grave es la principal causa de morbi-mortalidad en estos pacientes. El desarrollo de enfermedad de von Willebrand adquirida (EVWa) parece tener un papel relevante.

Objetivo: Investigar la capacidad de preparados conteniendo FVW de distinta pureza para corregir las alteraciones de la hemostasia primaria en pacientes con SVEC.

Material: Pacientes en SVEC (ECMO veno-veno, ECMO veno-arterial y dispositivos de asistencia ventricular paracorpórea con o sin oxigenador asociado; ninguno asociado a infección por COVID-19) en nuestro centro fueron incluidos desde septiembre de 2022 ($n = 13$), de los que obtuvimos muestras 24h tras implante, cada 7 días y en la primera semana después de la retirada del SVEC. La hemostasia primaria fue evaluada mediante: medición del antígeno del factor de von Willebrand (FVW:Ag) y su actividad (FVW:GPIbM) (Atellica COAG360, Siemens), análisis multimérico de FVW (geles de agarosa e inmunotransferencia) y análisis de la función plaquetaria (PFA-200, Siemens, con los cartuchos colágeno-epinefrina y colágeno-ADP). Total-TAS® (Zacros) fue utilizado para el análisis global de la hemostasia en muestras de pacientes, antes y después de la adición *in vitro* de concentrado de FVW purificado (FVWp) o crioprecipitado (Cp).

Resultados: Tras 24 h del implante del SVEC, los niveles de VWF:Ag estaban aumentados (356,7 \pm 120,4 %, Media \pm DE) y los tiempos de oclusión en ambos cartuchos del PFA-200 prolongados (> 300s). En 9/13 pacientes (69 %) observamos alteraciones en la relación VWF:GPIbM/VWF:Ag (< 0,75) y pérdida de multímeros de alto peso molecular del VWF compatible con

EVWa. El perfil multimérico de VWF y los valores de PFA-200 se normalizaron tras la retirada del dispositivo. En 6/13 pacientes, la adición de FVWp redujo significativamente los tiempos de oclusión del T-TAS® (659 ± 316 s frente a 1057s ± 629 s, media ± DE, post vs. pre, respectivamente; $p = 0,002$). El efecto hemostático de FVWp fue superior al del Cp (925 ± 621 s; $p = 0,02$). Aunque el Cp también corrigió el tiempo de oclusión respecto a la muestra pre, no lo hizo de manera significativa.

Conclusiones: El tratamiento con SVEC causa EVWa con frecuencia, provocando alteraciones en la hemostasia primaria, asociadas a un riesgo aumentado de sangrado mayor, que se corrigen tras su retirada. La administración de FVWp *in vitro* mejora significativamente la eficiencia hemostática, por encima del efecto del Cp. El T-TAS se erige como un sistema potencialmente útil para monitorizar el grado de disfunción de la hemostasia primaria asociada a SVEC, así como el efecto terapéutico de los agentes estudiados.

Ayudas: Beca López-Borrascas financiada por la FETH/SETH. Con la colaboración de CSL Behring.

CO-209. Uso de avatrombopag frente a transfusión de plaquetas en pacientes con cirrosis hepática y trombocitopenia grave asociada: experiencia en un hospital de tercer nivel

R. González Resina; C. Polo Cuadro; C. Yagüe Caballero; A. Royo Esteban; D. Casas Deza; L. Fernández Cuezva; J. E. Obregón Membreño; M. Herrero Gutiérrez; M. S. Ordás Miguélez; P. E. López Gómez; V. Bernal Monterde

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Un 1-2,6 % de pacientes con cirrosis hepática (CH) presentan trombocitopenia grave (plaquetas < 50.000), condición que puede aumentar el riesgo de sangrado. Avatrombopag (AVA) es un análogo del receptor de la trombopoyetina aprobado para su uso previo a procedimientos invasivos programados (PIP), siendo una alternativa a la transfusión de plaquetas (TPL) que ha demostrado ser más segura y efectiva.

Objetivo: Comparar en vida real la efectividad y seguridad de AVA frente a TPL en pacientes con CH sometidos a PIP.

Material: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, no intervencionista realizado en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron pacientes con CH y trombocitopenia tratados con AVA o TPL previamente a un PIP desde julio de 2021 a noviembre de 2022. La decisión del tratamiento fue a discreción del médico responsable. La dosis de AVA se prescribió según ficha técnica. Como recuento plaquetario basal se consideró el previo al tratamiento en el grupo AVA y el del día del procedimiento en el grupo TPL. Se recogieron variables en relación con la CH, coste, efectividad y seguridad. Se excluyeron pacientes a los que no se les administró el tratamiento y los administrados con otra indicación. Estadística realizada con el software R.

Resultados: Se incluyeron un total de 12 pacientes (75 % hombres, edad media 63.7 ± 8.3 años), 5 tratados con AVA. Res-

pecto a la CH, la etiología más frecuente fue el alcohol (50 %), la mayoría eran Child A (66.7 %) y el 83.3 % habían presentado descompensación hepática previa. Estas características no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El PIP fue de alto riesgo en el 40 % del grupo AVA vs el 71.4 % en el TPL ($p = 0,276$), siendo la ligadura de varices el más frecuente. El día del PIP, la media del recuento plaquetario en el grupo AVA fue de 94000 $10^3/\mu\text{l}$ (32000-198000) vs 44714 $10^3/\mu\text{l}$ (30000-60000) en el grupo TPL ($p = 0,069$) 1 paciente del grupo AVA precisó TPL adicional (un pool) y 3 pacientes del grupo TPL precisaron 2 pooles, el resto 1. El recuento medio plaquetario al mes del procedimiento fue de 60400 $10^3/\mu\text{l}$ (DE 53364) en el grupo AVA vs 43714 $10^3/\mu\text{l}$ (DE 18696.8) en TPL ($p = 0,4562$). No se observaron complicaciones tromboembólicas, hemorrágicas ni éxitos en ambos grupos a los 30 días del procedimiento. No se notificaron efectos adversos relacionados con ninguno de los tratamientos (Figs. 1 y 2; Tabla 1, ver página siguiente).

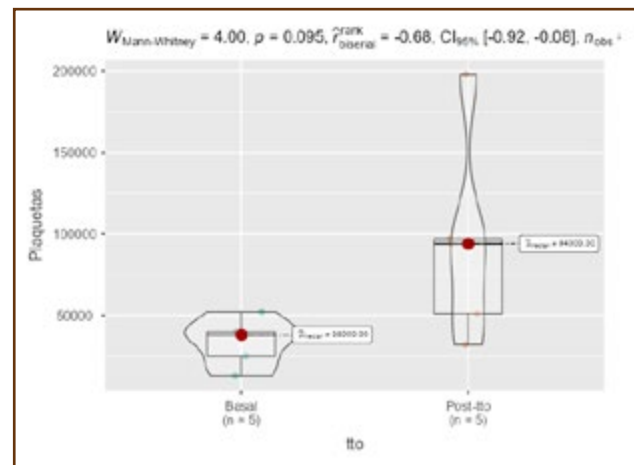


Fig. 1. Plaquetas en grupo avatrombopag, basal vs. tras tratamiento.

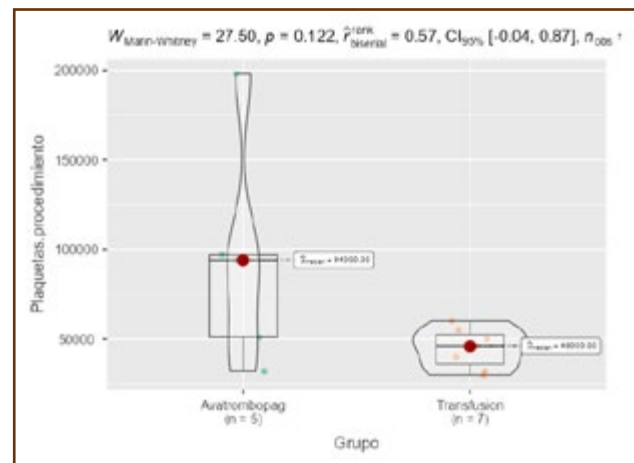


Fig. 2. Plaquetas procedimiento AVA vs transfusión.

Tabla 1.				
	Avatrombopag (n = 5)	Transfusión (n = 7)	Total (n = 12)	p value
<i>Sexo</i>				0.735 ¹
Femenino	1.0 (20.0 %)	2.0 (28.6 %)	3.0 (25.0 %)	
Masculino	4.0 (80.0 %)	5.0 (71.4 %)	9.0 (75.0 %)	
<i>Edad</i>				0.053 ²
Mean (SD)	69.0 (5.4)	59.9 (8.1)	63.7 (8.3)	
Range	64.4-75.9	49.4-73.2	49.4-75.9	
<i>Estado_CH</i>				0.190 ¹
Antec. descompensación	5.0 (100.0 %)	5.0 (71.4 %)	10.0 (83.3 %)	
Compensada	0.0 (0.0 %)	2.0 (28.6 %)	2.0 (16.7 %)	
<i>HTP_Varic_esof</i>				0.198 ¹
Grandes	4.0 (80.0 %)	3.0 (42.9 %)	7.0 (58.3 %)	
Pequeñas	1.0 (20.0 %)	4.0 (57.1 %)	5.0 (41.7 %)	
<i>HTP_Ascitis</i>				0.310 ¹
Ausente	3.0 (60.0 %)	6.0 (85.7 %)	9.0 (75.0 %)	
Gl. Leve	2.0 (40.0 %)	1.0 (14.3 %)	3.0 (25.0 %)	
<i>HTP_EH</i>				0.217 ¹
Ausente	4.0 (80.0 %)	7.0 (100.0 %)	11.0 (91.7 %)	
Grado 1-2	1.0 (20.0 %)	0.0 (0.0 %)	1.0 (8.3 %)	
<i>HCC_CH</i>				0.240 ¹
Ausente	5.0 (100.0 %)	4.0 (57.1 %)	9.0 (75.0 %)	
BCLC A	0.0 (0.0 %)	1.0 (14.3 %)	1.0 (8.3 %)	
BCLC C	0.0 (0.0 %)	2.0 (28.6 %)	2.0 (16.7 %)	
<i>INR</i>				0.110 ²
Mean (SD)	1.2 (0.0)	1.4 (0.3)	1.3 (0.2)	
Range	1.1-1.2	1.0-1.8	1.0-1.8	
<i>AP</i>				0.084 ²
Mean (SD)	84.2 (7.7)	68.6 (16.8)	75.1 (15.5)	
Range	75.0 - 92.0	49.0 - 92.0	49.0 - 92.0	
<i>Creat</i>				0.138 ²
Mean (SD)	1.2 (0.8)	0.7 (0.1)	0.9 (0.6)	
Range	0.8-2.7	0.6-0.9	0.6-2.7	
<i>Albúmina</i>				0.438 ²
Mean (SD)	4.0 (0.6)	3.7 (0.7)	3.8 (0.7)	
Range	3.2-4.6	2.8-4.8	2.8-4.8	
<i>BiIT</i>				0.185 ²
Mean (SD)	1.2 (0.3)	1.9 (1.0)	1.6 (0.8)	
Range	1.0-1.6	0.6-3.7	0.6-3.7	
<i>ChildP_CH</i>				0.408 ¹
A	4.0 (80.0 %)	4.0 (57.1 %)	8.0 (66.7 %)	
B	1.0 (20.0 %)	3.0 (42.9 %)	4.0 (33.3 %)	
<i>MELD_CH</i>				0.753 ²
Mean (SD)	11.8 (4.0)	12.4 (2.8)	12.2 (3.2)	
Range	10.0-19.0	8.0-15.0	8.0-19.0	
<i>AP_Trombosis</i>				0.377 ¹
No	5.0 (100.0 %)	6.0 (85.7 %)	11.0 (91.7 %)	
Sí, venosa	0.0 (0.0 %)	1.0 (14.3 %)	1.0 (8.3 %)	

Continúa en la página siguiente

Tabla 1 (Cont.).				
	Avatrombopag (n = 5)	Transfusión (n = 7)	Total (n = 12)	p value
<i>AP_ERC</i>				0.663 ¹
Estadio I	0.0 (0.0 %)	1.0 (14.3 %)	1.0 (8.3 %)	
Estadio II	1.0 (20.0 %)	1.0 (14.3 %)	2.0 (16.7 %)	
Estadio IIIa	1.0 (20.0 %)	1.0 (14.3 %)	2.0 (16.7 %)	
Estadio IV	1.0 (20.0 %)	0.0 (0.0 %)	1.0 (8.3 %)	
No	2.0 (40.0 %)	4.0 (57.1 %)	6.0 (50.0 %)	
<i>AP_Antiagr</i>				0.564 ³
No	5.0 (100.0 %)	7.0 (100.0 %)	12.0 (100.0 %)	
<i>AP_Anticoa</i>				0.564 ³
No	5.0 (100.0 %)	7.0 (100.0 %)	12.0 (100.0 %)	
<i>Transf_previas</i>				0.185 ¹
Desconocido	1.0 (20.0 %)	2.0 (28.6 %)	3.0 (25.0 %)	
No	2.0 (40.0 %)	5.0 (71.4 %)	7.0 (58.3 %)	
Sí	2.0 (40.0 %)	0.0 (0.0 %)	2.0 (16.7 %)	
<i>Riesgo.procedimiento</i>		5.0	7.0	0.276 ¹
Alto	2.0 (40.0 %)	(71.4 %)	(58.3 %)	
Bajo	3.0 (60.0 %)	2.0 (28.6 %)	5.0 (41.7 %)	
<i>Plaquetas.procedimiento</i>				0.069 ²
Mean (SD)	94400.0 (64259.6)	44714.3 (11324.2)	65416.7 (47181.4)	
Range	32000.0 - 198000.0	30000.0 - 60000.0	30000.0 - 198000.0	
<i>Hb.procedimiento</i>				0.804 ²
Mean (SD)	12.3 (2.1)	11.9 (2.7)	12.0 (2.4)	
Range	8.5-13.6	8.2-15.3	8.2-15.3	
<i>Plaquetas.mes</i>				0.456 ²
Mean (SD)	60400.0 (53364.8)	43714.3 (18696.8)	50666.7 (36056.4)	
Range	13000.0 - 149000.0	10000.0 - 72000.0	10000.0 - 149000.0	
<i>Dias_hospit</i>				0.336 ²
Mean (SD)	1.8 (0.4)	10.1 (18.2)	6.7 (14.1)	
Range	1.0 - 2.0	1.0 - 51.0	1.0 - 51.0	
<i>Compl_Hemorragia_30d*</i>				0.564 ³
Grado 0	5.0 (100.0 %)	7.0 (100.0 %)	12.0 (100.0 %)	
<i>Neces_transf_plaq</i>		7.0		0.564 ³
No	5.0 (100.0 %)	(100.0 %)	12.0 (100.0 %)	
<i>Compl_trombos_30d</i>			1	0.564 ³
No	5.0 (100.0 %)	7.0 (100.0 %)	2.0 (100.0 %)	
<i>Plaquetas basales</i>				0.172 ²
Mean (SD)	33600.0 (14976.6)	44714.3 (11324.2)	40083.3 (13574.4)	
Range	13000.0 - 52000.0	30000.0 - 60000.0	13000.0 - 60000.0	

¹Pearson's Chi-squared test. ²Linear Model ANOVA. ³Chi-squared test for given probabilities.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el tratamiento con AVA es igual de seguro que la TPL previo a un PIP, presenta una mayor efectividad en el aumento del recuento plaquetario; resultados concordantes con los observados en ensayos clínicos pivotaes.

CO-210. Avatrombopag en trombocitopenia inmune primaria (PTI). Experiencia en vida real de su uso en hospitales de la Comunidad de Madrid (estudio AVAMAD)

María José Llácer Ferrandis¹; Silvia Monsalvo Saorni²; Almudena de Laiglesia Lorenzo²; Celia Martínez Vázquez³;

María Menor Gómez³; Esther Chica Gullón⁴; Gloria Pérez Segura⁵; Nuria Revilla Calvo⁶; Teresa Arquero Portero⁶; Ariana Ortúzar Pasaños⁷; Teresa Álvarez-Román⁸; Isabel González-Gascón y Marín⁹; Gemma Moreno Jiménez¹⁰; Cristina Pascual Izquierdo

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid. ³Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid. ⁴Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid. ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁶Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ⁷Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Madrid. ⁸Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁹Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. ¹⁰Hospital Universitario Ramon y Cajal. Madrid

Introducción: Los análogos del receptor de la tromboxetina (AR-TPO) se recomiendan en segunda línea en PTI según las guías GEPTI. Avatrombopag es un AR-TPO oral, recientemente comercializado, del que disponemos pocos datos.

Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad de avatrombopag en pacientes con PTI.

Material: Estudio observacional retrospectivo multicéntrico en 10 hospitales de la Comunidad de Madrid de adultos con PTI tratados con avatrombopag desde julio 2022-mayo 2023. Se analizó: características demográficas, respuesta, tratamiento de rescate, efectos adversos e interrupción. La definición de PTI y de respuesta son los descritos por Provan et al. Se utilizó los test de Fisher y Mann-Whitney para el análisis bivariante y para el tiempo de respuesta, curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: Se incluyeron un total de 68 pacientes. La mediana de edad fue de 52 años (RQI34-70). En la **tabla 1** se describen las características. Hubo una mediana de 2 (RQI1-3) líneas previas antes de iniciar avatrombopag. Los motivos de inicio fueron: primera línea en el 3 % (2/67); refractariedad a tratamiento previo y/o corticodependencia, 37 % (25/67); pérdida de respuesta, 34 % (23/67); *switch* por preferencia del paciente, 12 % (8/67); y *switch* por efectos adversos con el tratamiento previo, 5 % (3/67). En el 9 % (6/67) hubo más de un motivo de cambio. La mediana de cifra de plaquetas al inicio fue de $35 \times 10^9/L$ (RQI14-60). Con una mediana de seguimiento de

Variable	n = 68	%
Sexo		
Varón	31	45,59
Mujer	37	54,41
Edad		
< 65 años	45	66,18
≥ 65 años	23	33,82
Indicación de uso de avatrombopag		
PTI		
2.ª línea	27	39,71
3.ª línea	11	16,18
Otras líneas	30	44,12

Continúa en la columna siguiente

Tabla 1 (Cont.). Características de los pacientes

Variable	n = 68	%
Tiempo desde el diagnóstico de PTI		
< 3 meses	11	16,18
3-12 meses	8	11,76
> 12 meses	49	72,06
Tipo de PTI		
Primaria	57	83,58
Secundaria	11	16,42
Dosis inicial de avatrombopag		
20 mg/d	60	88,24
40 mg/d	2	2,94
Otras	6	8,82
Dosis de mantenimiento de avatrombopag		
20 mg/d	19	28,36
40 mg/d	19	28,36
Otras	29	43,29
Eventos adversos con avatrombopag		
Sin eventos	55	80,88
Eventos adversos	13	19,12
Tipos de eventos adversos con avatrombopag		
Cefalea	12	17,65
Artralgias	4	5,88
Enfermedad tromboembólica	2	2,94
Intolerancia gastrointestinal	2	2,94
Astenia	2	2,94
Evento hemorrágico grado 2-4 OMS	1	1,47
Interrupción de avatrombopag		
No	56	82,35
Sí	12	17,65

18 semanas (RQI9-34), el 13 % (9/68) no respondieron frente a 59/68 respondedores (87 %). El 83 % presentó respuesta completa. El 23 % (16/68) precisó tratamiento de rescate. En el análisis bivariante, el 100 % de ≥ 65 años presentó respuesta frente al 80 % en < 65 años ($p = 0,02$). Los respondedores recibieron menor número de líneas de tratamiento (2 [RQI1-3] vs 5 [RQI3-6]); $p = 0,002$). Aunque el recuento de plaquetas al inicio fue mayor en los respondedores, la diferencia no fue significativa (36[RQI16-63] vs 21[RQI9-33]); $p = 0,14$, y tampoco entre el sexo y el tiempo desde el diagnóstico de PTI. La mediana de tiempo desde el inicio de avatrombopag hasta alcanzar respuesta fue de 2 semanas (RQI1-3) (**Fig. 1**, ver página siguiente). Doce pacientes (18 %) interrumpieron avatrombopag por: falta de respuesta ($n = 9$), cefalea ($n = 1$) y trombocitosis ($n = 2$). Los efectos adversos se describen en la **tabla 1**.

Conclusiones: Los resultados del uso de avatrombopag en vida real demuestran una alta respuesta, más favorable en líneas iniciales de tratamiento. Además, reduce la necesidad de terapia de rescate y tiene un bajo perfil de efectos adversos.

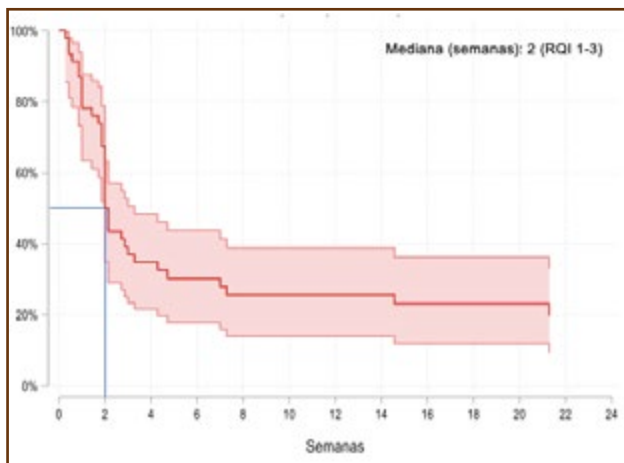


Fig. 1. Tiempo (semanas) desde el inicio de avatrombopag hasta alcanzar respuesta.

COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

CO-211. Emicizumab en hemofilia A grave. Análisis clínico y económico. Experiencia de un centro

Marina Carrasco Expósito; Neus Pages Puigdemont; Noelia Vilalta Seto; Pau Riera Armengol; Merçe Triquell Garrell; Montserrat Masip Torne; José Mateo Arranz

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: Emicizumab es un anticuerpo monoclonal bi-específico que mimetiza la acción del factor VIII. Aprobado por la

AEMPS desde 2018 para el tratamiento de la Hemofilia A severa con y sin inhibidor.

Objetivo: Se analizan, de forma retrospectiva, todos los pacientes tratados con emicizumab en nuestro centro valorando variables clínicas y fármaco-económicas.

Material: Se recogen datos demográficos, tratamientos previos, motivo de cambio a emicizumab, eventos hemorrágicos y costes de tratamiento.

Resultados: Se incluyen un total de 13 pacientes, con una edad media de 40 años (13-65) al inicio del tratamiento. A la recogida de los datos (marzo 2023), la media de tratamiento con emicizumab fue de 17,1 meses (1,7-33,2) y una mediana de 16.5 meses. Dos pacientes tenían antecedentes de inhibidores contra el FVIII ya erradicados. Todos los pacientes estaban en régimen de profilaxis previamente, dos con FVIII de origen plasmático, uno con FVIII recombinante de vida media estándar, y el resto con FVIII recombinante de semivida extendida. El motivo del cambio fue en 31 % de los casos ($n = 4$) por problemas de accesos venosos, en un 46 % ($n = 6$) por farmacocinética del FVIII desfavorable y 23 % ($n = 3$) por fenotipo hemorrágico. Antes de iniciar emicizumab, la tasa anualizada de sangrado (TAS) media fue de 2 con un rango entre 0-8.9, tras el cambio a emicizumab esta tasa no cambió, también con un rango amplio (0-15.6). Hubo dos pacientes con una TAS elevada, uno por pérdida de eficacia de emicizumab y un segundo por hipertrofia sinovial en una única articulación con sangrado repetidos. Si excluimos estos pacientes, la TAS media tras inicio emicizumab disminuye a 0.4 (4-2.4). Además, el porcentaje de pacientes sin ningún sangrado pasó de 30,8 % al 53,8 %. La adherencia al tratamiento fue superior al 99 % (tasa de recogida de medicación). Respecto a la seguridad y tolerancia, un paciente pediátrico presentó dolor en el lugar de punción, y un segundo paciente presentó anticuerpos neutralizantes de emicizumab.

En el análisis de coste, teniendo en cuenta aquellos pacientes que el motivo del cambio fue por una farmacocinética desfavorable, el análisis de coste muestra un ahorro global de

Tabla 1. Análisis de costes en pacientes con FC desfavorable						
	1	2	3	4	5	6
Pauta previa	REFACTO 3000 UI/48h	FANHDI 3000 UI/48h	ELOCTA 3000 UI/48h	FANHDI 4000 3V/sem	ELOCTA 3000 UI/2,5d	JIVI 3000 UI 2V/sem
Coste anual	307.438€	224.891€	307.437€	199.903€	245.950€	175.197€
Pauta emicizumab	I: 270 mg/s M: 270 mg/14d	I: 195 mg/s M: 195 mg/14d	I: 300 mg/s M: 300 mg/14d	I: 195 mg/7d M: 390 mg/28d	I: 270 mg/s M: 270 mg/14d	I: 255 mg/s M: 135 mg/s
Coste 1r año	259.323€	187.289€	288.137€	200.667€	259.323€	257.265€
Coste años posteriores	240.800€	173.911€	267.556€	173.911€	240.800€	240.800€
Diferencia* (emicizumab vs pauta previa)	-66.637€	-50.979€	-39.881€	-25.991€	-5.149€	65.603€

179.555 euros/año. Solo en un paciente hubo incremento de coste (9.082 euros). En el resto de motivos de cambios no hubo ahorro en el ámbito estrictamente económico.

Conclusiones:

1. Emicizumab es una alternativa eficaz y segura en la mayoría de pacientes, y con una muy alta adherencia.
2. En los pacientes con una farmacocinética desfavorable, el tratamiento con emicizumab es claramente más económico y eficiente.

CO-212. Experiencia en vida real de la profilaxis con emicizumab en pacientes con hemofilia A congénita con y sin inhibidores de FVIII en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Ángela Heredia Cano; Faustino García Candel; María Sánchez Villalobos; Andrea Poveda García; Marcos Torchia Esteban; José Antonio Sánchez Salas; Estela Ruiz Ruiz; Claudia Serrano Jara; Begoña Navarro Almenzar; José María Moraleda Jiménez

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción: Emicizumab ha supuesto un punto de inflexión en la profilaxis de los sangrados en pacientes con hemofilia A (HA) severa. La disminución de las hemorragias con emicizumab en estos pacientes está claramente demostrada, sin embargo, los datos en vida real son escasos.

Objetivo: Nuestro objetivo principal fue evaluar la eficacia y la seguridad de la profilaxis con emicizumab en pacientes diagnosticados de HA en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

Material: Se evaluaron retrospectivamente todos los pacientes diagnosticados de HA grave congénita (FVIII < 1 UI/dL) que iniciaron profilaxis con emicizumab en el HCUVA desde el año 2019 hasta la actualidad. Evaluamos la tasa anual de sangrados (ABR del inglés *annualized bleed rate*) de aquellos sangrados que requirieron tratamiento con FVIII, agente *bypass* o antifibrinolíticos previo al inicio de emicizumab y la ABR tras su inicio, las complicaciones hemorrágicas en las cirugías, el uso de una dosis extra de FVIII o de agente *bypass* y los eventos adversos (EA) relacionados con emicizumab.

Resultados: Un total de 11 pacientes, de los cuales 6 (54.5 %) eran niños y adolescentes hasta los 18 años, inició profilaxis con emicizumab en el HCUVA. Las características basales previo al inicio de emicizumab pueden observarse en la [tabla 1](#). Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 30 meses (rango 1-47 meses) desde el inicio de emicizumab. Los eventos tras dicho inicio pueden observarse en la [tabla 2](#). Solo un paciente presentó un sangrado estando con emicizumab, el cual fue traumático y no grave. La profilaxis con emicizumab produjo una disminución significativa en la ABR (p 0.003) ([Fig. 1](#), ver página siguiente). De los 3 pacientes (27.3 %) sometidos a un procedimiento quirúrgico, ninguno tuvo complicaciones hemorrágicas. Solo 2 pacientes (18.2 %) experimentó un EA relacionado con emicizumab (dolor y pequeña induración en el punto de administración); ninguno fue grave.

Tabla 1. Características basales demográficas y clínicas de los pacientes (n = 11) (previo al inicio de emicizumab)

Edad	
Mediana (rango) - años	14 (1-60)
≤ 2 años – no. (%)	2 (18.2)
2-12 años – no. (%)	3 (27.3)
12-18 años – no. (%)	1 (9.1)
≥ 18 años – no. (%)	5 (45.5)
Tipo de hemofilia A – no. (%)	
Grave	11 (100)
Moderada	0 (0)
Presencia de artropatía – no. (%)	
	6 (54.5)
Presencia de inhibidor – no. (%)	
	5 (45.5)
Pacientes en profilaxis con FVIII/ <i>bypass</i> – no. (%)	
	10 (90.9)
Tipo de profilaxis – no. (%)	
CCPa	2/9 (22.2)
rFVIIa	0 (0)
Factores derivados de plasma	2/9 (22.2)
Factores de vida media estándar	1/9 (11.1)
Factores de vida media extendida	4/9 (44.4)
ABR Mediana (rango)	
ABR 1-3 – no. (%)	8 (72.7)
ABR 3-10 – no. (%)	1 (9.1)
ABR ≥ 10 – no. (%)	2 (18.2)
ABR: <i>annualized bleed rate</i> ; CCPa: concentrado de complejo protrombínico activado; no.: número; rFVIIa: FVII activado recombinante.	

Tabla 2. Eventos desde el inicio de emicizumab. Seguimiento mediana (rango)-meses: 30 (1-47)

Sangrados	
Sangrados espontáneos que requieren tratamiento – no. (%)	0 (0)
Sangrados traumáticos que requieren tratamiento – no. (%)	1 (9.1)
Ningún sangrado	10 (90.9)
ABR mediana (rango)	0 (0-1)
Procedimientos quirúrgicos	
Pacientes que precisan cirugías mayores – no. (%)	1 (9.1)
Pacientes que precisan cirugías menores – no. (%)	2 (18.2)
Tratamiento adyuvante – no. (%)	2/3 (66.6)
Complicaciones quirúrgicas – no. (%)	0 (0)
Pacientes que requieren dosis extra de FVIII/<i>bypass</i> – no. (%)	
Ante sangrado espontáneo – no. (%)	0 (0)
Ante sangrado traumático – no. (%)	1 (9.1)
Ante cirugía mayor – no. (%)	1 (9.1)
Ante cirugía menor – no. (%)	1 (9.1)
Adherencia a emicizumab – no. (%)	
	11 (100)
Pacientes que presentan eventos adversos	
Leves – no. (%)	2 (18.2)
Graves – no. (%)	0 (0)
Mejoría en la calidad de vida – no. (%)	
	4/4 (100)
ABR: <i>annualized bleed rate</i> ; no.: número.	

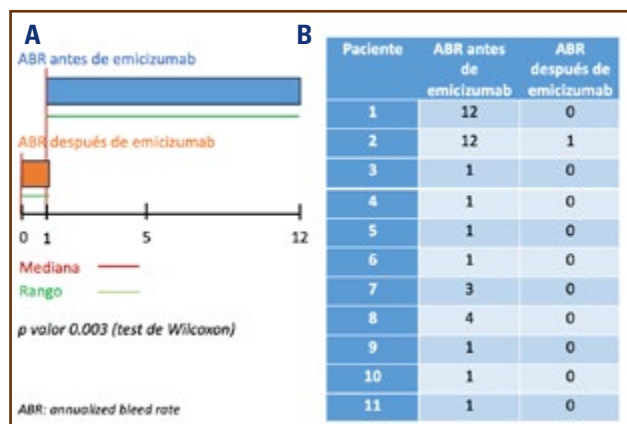


Fig. 1. A. Representación de la mediana y el rango de la ABR antes y después de emicizumab. B. ABR para cada paciente antes y después de emicizumab ($n = 11$).

Conclusiones: En nuestro estudio, la profilaxis con emicizumab demostró una excelente eficacia y una notable seguridad; resultados mejores que los relatados en la literatura. Se necesita un mayor seguimiento en nuestros pacientes con el fin de evaluar si a largo plazo se siguen manteniendo estos resultados y analizar otras variables como la calidad de vida mediante escalas validadas y la escala HEAD-US.

CO-213. Estudio en condiciones de vida real de los niveles de emicizumab y su relación con el potencial hemostático y el sangrado articular espontáneo en pacientes en profilaxis con emicizumab

Francisco José López Jaime¹; Ana Marco Rico²; Ángeles Palomo Bravo¹; Nuria Fernández Mosterín³; María del Mar Nieto Hernández⁴; Diana Lavilla Pérez²; Pascual Marco Vera²; Ihosvany Fernández Bello⁵

¹Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. ²Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. Alicante. ³Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁴Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. ⁵Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Introducción: El emicizumab ha mejorado el manejo de pacientes con hemofilia A. Sin embargo, se dispone de pocos datos en condiciones de vida real sobre los niveles plasmáticos del fármaco y su correlación con la capacidad hemostática global (CHG) y la tasa anualizada de sangrado articular espontáneo (TASAE).

Objetivo: Evaluación de la correlación entre los niveles plasmáticos de emicizumab, la CHG y la TASAE en pacientes en profilaxis con emicizumab.

Material: Estudio multicéntrico, observacional y transversal. Los niveles plasmáticos de emicizumab se evaluaron en laboratorio central mediante técnica adaptada por Stago. El número de sangrados articulares espontáneos (SAE) se recogió retrospectivamente

utilizando la historia clínica. La CHG ex-vivo se evaluó mediante test de generación de trombina (TGT, Genesis[®], Stago[®]) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM[®], naTEM[®] test, Werfen[®]). Los resultados se expresan como mediana (percentiles 25-75) o media \pm desviación estándar dependiendo de la distribución de los datos. Se utilizó un valor de $p < 0,05$ como significancia estadística.

Resultados: Se incluyeron 26 pacientes: 16 con edad ≥ 12 años (grupo 1) (edad = 20.1 [14.7-38.9] años) y 10 con edad < 12 años (grupo 2) (edad = 6.4 [2.2-9.2] años). Los niveles de emicizumab fueron similares en ambos grupos: 45.2 ± 13.1 mcg/ml (grupo 1) y 45.9 ± 7.3 mcg/ml (grupo 2) (Fig. 1). No se detectó correlación entre los niveles de emicizumab y el TGT o el ROTEM[®]. En comparación con controles sanos, los pacientes presentaron valores más bajos tanto en el Pico de generación de trombina (Pico %: 42.7 ± 16.0 %) como en el potencial endógeno de trombina (ETP %: 53.0 ± 22.0). Sin embargo, por el contrario, ROTEM[®] mostró un perfil procoagulante similar (ejemplo: CT y CT+CFT; $p > 0.05$) o incluso superior (ejemplo: valores más bajos de CFT en pacientes; $p = 0.023$) en comparación con sujetos sanos (Tabla 1). A lo largo de un periodo de seguimiento de 57.0 (32.3-102.3) semanas, ninguno de los pacientes presentó SAE (TASAE = 0).

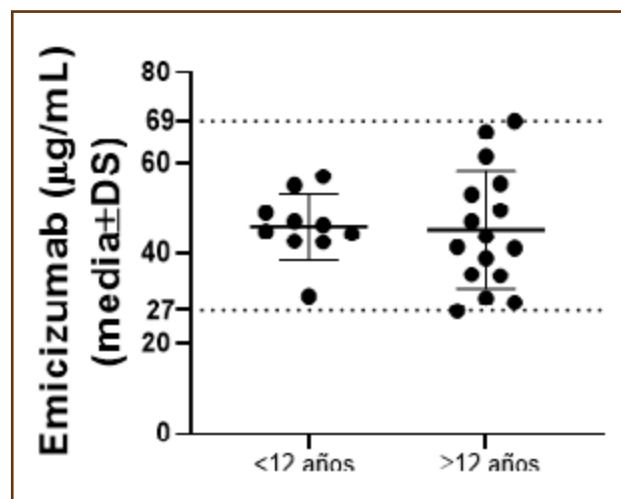


Fig. 1. Niveles plasmáticos de emicizumab en pacientes con edad < 12 años y con edad ≥ 12 años.

Tabla 1. TGT y ROTEM[®] en los pacientes estudiados y controles sanos

Test	Parametro	Pacientes	Controles sanos	p
TGT	Pico (%)	41.35 (33.3-53.0)	100%	<0.001*
	ETP (%)	54.9 (38.9-73.4)	100%	<0.001*
ROTEM [®] (naTEM [®])	CT (s)	768 (695-861)	718 (680-836)	0.602
	CFT (s)	209 (163-309)	308 (203-331)	0.023*
	CT+CFT (s)	1028 (877-1115)	1028 (883-1212)	0.473

Conclusiones: El tratamiento con emicizumab brindó una excelente protección a los pacientes a lo largo del período estudiado. La variación entre pacientes en los niveles plasmáticos de emicizumab no parece tener impacto en el desarrollo de SAE. TGT y ROTEM® mostraron resultados contradictorios. Los datos obtenidos en TGT describen una menor capacidad de generación de trombina en pacientes en comparación con controles sanos, mientras que ROTEM mostró una función procoagulante similar o incluso mayor en pacientes. Se requieren estudios más amplios para explicar estos hallazgos y su significado clínico.

CO-214. Estudio descriptivo y epidemiológico del daño articular en la hemofilia no grave: actualización del estudio Damage del grupo mediterráneo

Ana Marco Rico¹; José Manuel Calvo Villas²; Francisco José López Jaime³; Mariana Canaro Hirnyk⁴; Sonia Herrero Martín⁵; Laura Entrena Ureña⁶; Shally Marcellini Antonio⁷; María del Mar Nieto⁸; Bolívar Díaz Jordan⁹; Covadonga García Díaz¹⁰; Sergio Jurado Herrera¹¹; Faustino García Candel¹²; Pascual Marco Vera¹; Ihosvany Fernández Bello³

¹Hospital General Universitario Dr. Balmis. Alicante. ²Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ³Hospital Regional de Málaga. Málaga. ⁴Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. ⁵Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. ⁶Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ⁷Hospital General de Segovia. Segovia. ⁸Hospital Universitario de Jaén. Jaén. ⁹Hospital General de Valdepeñas. Valdepeñas, Ciudad Real. ¹⁰Hospital Universitario de Burgos. Burgos. ¹¹Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería. ¹²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción: Estudios previos muestran daño articular (DA) en pacientes con hemofilia moderada/leve (HM/HL) e indican que la edad y los niveles basales de FVIII/FIX podrían ser predictores de DA. Sin embargo, se requieren nuevos estudios para confirmar estos hallazgos. Existen trabajos que muestran que la capacidad hemostática global (CHG) podría influir en el fenotipo hemorrágico de los pacientes con hemofilia. Por ello, el estudio de la CHG y su correspondencia con el DA nos permitiría evaluar si la CHG es un predictor del DA en la hemofilia no grave (HnG).

Objetivo: Evaluar en pacientes con HnG el DA y su correlación con la edad, los niveles basales de FVIII/FIX y la CHG.

Material: Se realizó un estudio transversal y observacional en 12 hospitales españoles. Se incluyeron pacientes con HnG, sin profilaxis previa. El DA se evaluó mediante el índice HEAD-US. Se determinaron los niveles basales de FVIII (métodos cromogénico (FVIII-CR) y coagulativo), FIX (método coagulativo), y la CHG mediante el test de generación de trombina (TGT, Genesis®, Stago). La gravedad de HA se definió utilizando los valores de FVIII cromogénico. Se evaluó si existían diferencias en la edad, los niveles basales de FVIII/FIX y la CHG entre pacientes con y sin DA. La presencia de DA se definió a partir de un HEAD-US > 0 en cualquier articulación. Los resultados se expresan en porcentaje en el caso de variables cualitativas, y en mediana (percentiles 25-75) en el caso de variables cuantitativas. Se utilizó

SPSS para el análisis estadístico. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: Se incluyeron 64 pacientes con HnG: 8 (12.5%) pacientes con HM (FVIII-CR = 4.0 (2.0-4.5) UI/dL) y 56 (87.5%) pacientes con HL (FVIII-CR/FIX = 15.0 (11.0-23.0) UI/dL). El 50% de los pacientes con HM y el 42% de los pacientes con HL presentaron DA. El DA fue mayor en pacientes con HM, en comparación con el grupo de pacientes con HL (HEAD-US = 3 [0-7] vs HEAD-US = 0 [0-4]) aunque la diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa ($p = 0.540$). Esto último se corroboró al no detectarse correlación entre niveles basales de FVIII/FIX y el DA ($r = -0.049$; $p = 0.702$). El DA aumentó con la edad ($r = 0.376$; $p = 0.002$) reforzando hallazgos previos. Observamos correlación entre los niveles basales de FVIII/FIX y la CHG (Tabla 1), pero no entre estas variables y el grado de DA.

Tabla 1. Correlación entre parámetros de la CHG y niveles basales de FVIII/FIX

Parámetro CHG		FVIII/FIX
Pico	r	0,376
	p	0,006
Tiempo al Pico	r	-0,301
	p	0,032
Startail	r	-0,381
	p	0,005
Índice de Velocidad	r	0,387
	p	0,005

Conclusiones: Los pacientes con HnG presentan DA que se incrementa con la edad. Aunque existe una correlación entre los niveles basales de FVIII/FIX y la CHG, no la identificamos entre estas variables y el grado de DA. Los pacientes con HL pueden desarrollar articulaciones diana. Se necesitan estudios más amplios para evaluar la influencia de los niveles basales de FVIII/FIX, la edad y la CHG en el desarrollo del DA. Nuestros resultados resaltan la importancia de evaluar el DA y la calidad de vida en este grupo de pacientes con el objetivo de dilucidar si se requieren nuevos protocolos para el diagnóstico, prevención y tratamiento del DA en la HnG.

CO-215. Abordaje terapéutico de la población pediátrica con emicizumab

Patricia Gemma González Marugán; María Teresa Álvarez Román; Isabel Rivas Pollmar; Mikel Fernández Artazcoz; Matías Gabriel Facal Giuliani; Mónica Martín Salces; Mar Gutiérrez Alvario; Eduardo García; Víctor Jiménez Yuste

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: Emicizumab es un anticuerpo monoclonal bi-específico que actúa uniéndose al factor IXa y al factor X, imitando la función del factor VIII. Su aprobación ha supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento de la hemofilia, especial-

mente en pacientes con inhibidor. En pacientes pediátricos menores de 2 años, con ensayos clínicos todavía en marcha, los datos sobre seguridad y eficacia son limitados, sobre todo en pacientes previamente no tratados (PUPs) o mínimamente tratados (MTPs), en los que existe controversia sobre si es necesario la administración de rFVIII para conseguir una tolerancia inmune.

Objetivo: Analizar los datos en vida real de los pacientes pediátricos tratados con emicizumab en el Hospital La Paz, especialmente PUPs/MTPs.

Material: Se recogen de forma retrospectiva los datos de pacientes pediátricos menores de 12 años en tratamiento profiláctico con emicizumab en el Hospital Universitario La Paz. Describimos el protocolo del centro para pacientes PUPs/MTPs y la eficacia de la inmunotolerancia (ITI) en pacientes que desarrollan inhibidor.

Resultados: Se incluyen 14 pacientes con una media de edad de 5 años y 2 meses, todos ellos diagnosticados de Hemofilia A grave. La media de edad de inicio de emicizumab fue de 34 meses y la dosis más habitual utilizada de 3 mg/kg cada 15 días (70 %). Se describen sus principales características en la tabla 1. Diez pacientes recibían profilaxis con rFVIII (PTPs). Los motivos más frecuentes para el cambio son el desarrollo de inhibidor (50 %) y problemas con los accesos vasculares (30 %). La media de ABR es de 1.1 frente a 0.3 una vez iniciada la profilaxis con emicizumab (Tabla 2). No se describen complicaciones hemorrágicas en 7 de los pacientes. Se incluye 1 PUP y 3 MTPs, expuestos a < 5 dosis de rFVIII por complicaciones hemorrágicas antes del inicio de la profilaxis. 3 pacientes reciben rFVIII a dosis de 25 UI/kg cada 15 días, coincidiendo con la administración de emicizumab. Tras completar 50 exposiciones, la administración de rFVIII se espacia a cada tres meses. Un paciente no recibe rFVIII por deseo de los padres. Con

una media de seguimiento de 29 meses, ningún caso desarrolla inhibidor. Un paciente presenta una complicación hemorrágica grave (hematoma epidural secundario a traumatismo) que requiere de la administración intensiva de rFVIII, sin registrarse efectos adversos con la combinación de tratamientos. El resto de PUPs/MTPs no han presentado episodios hemorrágicos. Un 35 % de los pacientes de la muestra presentan inhibidor. Se realiza en 4 de ellos ITI con una dosis de 50 UI/Kg 3 veces a la semana, consiguiéndose la erradicación definitiva del inhibidor solo en uno de los casos.

Tabla 2. Tasa anual de sangrado en pacientes previamente tratados antes y después del cambio a emicizumab

Número de paciente	ABR pre emicizumab	ABJR pre emicizumab	ABR post emicizumab	ABJR post emicizumab
1	0	0	0	0
2	1	0	0	0
3	4	2	0	0
5	0	0	0	0
7	2	0	0	0
8	0	0	1	1
10	1	0	0	0
12	0	0	0	0
13	3	2	2	0
14	0	0	0	0

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio

Número de paciente	Edad (años)	Alteración molecular	PUP/PTP	Edad de inicio emicizumab (meses)	Duración del seguimiento post-emicizumab (meses)	ABR tras inicio de emicizumab	Inhibidor
1	4a 2m	Delección del exón 9	PTP	18m	32	0	No
2	4a 5m	Desconocida	PTP	11m	41	0	Sí
3	6a 6m	Inversión intrón 22	PTP	23m	55	0	Sí
4	2a 9m	Delección exón 1	MTP	10m	23	0	No
5	6a 2m	Desconocida	PTP	17m	57	0	Sí
6	2a 11m	Desconocida	MTP	15m	20	0	No
7	3a 2m	Mutación missense exón 13	PTP	12m	26	0	Sí
8	4a 4m	Desconocida	PTP	16m	36	1	No
9	2a 7m	Mutación missense exón 26	PUP	11m	20	0	No
10	9a 4m	Inversión intrón 22	PTP	78m	34	0	Sí
11	3a 2m	Inversión intrón 22	MTP	9m	29	1	No
12	7a 8m	Desconocida	PTP	89m	3	0	No
13	8a	Sustitución exón 23	PTP	72m	24	2	No
14	9a 6m	Desconocida	PTP	96m	18	0	No

Conclusiones:

1. Emicizumab permite una profilaxis eficaz en pacientes con inhibidor y es segura su asociación a protocolos de ITI. No obstante, nuevos protocolos de ITI para pacientes que desarrollan inhibidor o para alcanzar la tolerancia inmune como los que presentamos son necesarios para el abordaje de estos pacientes.
2. A pesar de tener mutaciones de alto riesgo (75 %), y la administración intensiva de rFVIII en uno de los casos, no se describe la aparición de inhibidor en PUPs/MTPs con el protocolo utilizado.
3. Continúan siendo necesarios ensayos clínicos aleatorizados que apoyen estos datos y respondan algunas preguntas cruciales, como la seguridad a largo plazo en PUPs y la necesidad de administración de rFVIII o el papel de la ITI en pacientes con inhibidor.

CO-216. Monitorización clínica y ecográfica para la detección precoz del daño articular en pacientes pediátricos con hemofilia

Rubén Berruenco Moreno; Natalia Rodríguez Nieva; Cristina Benedicto Moreno; Nuria Caballero Mencía

Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Introducción: La valoración periódica de la salud articular en pacientes con hemofilia permite detectar la aparición de artropatía hemofílica de manera precoz. Esta evaluación se realiza mediante escalas clínicas específicas como el *Hemophilia Joint Health Score* (HJHS). El uso de la ecografía y el desarrollo del protocolo HEAD-US (Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound) ha permitido implementarla y plantear la posibilidad de individualizar el tratamiento a partir de los resultados obtenidos.

Objetivo: Describir el seguimiento del estado articular de pacientes pediátricos con hemofilia, los cambios de tratamiento realizados tras la detección de un daño articular precoz, y el nivel de actividad física acorde al estado articular.

Material: Estudio retrospectivo entre enero de 2019 y diciembre de 2022 en pacientes pediátricos (3-18 años) con hemofilia grave o moderada. Se revisaron cada una de las evaluaciones semestrales de salud articular (HJHS y HEAD-US), las modificaciones de tratamiento realizadas en pacientes con sinovitis persistente o de nueva aparición y el nivel de actividad física.

Resultados: Se incluyeron un total de 38 pacientes (hemofilia grave $n = 37$; moderada $n = 1$), todos bajo tratamiento profiláctico (Tabla 1). La primera evaluación articular mostró que los valores más altos de HJHS y HEAD-US se relacionaron con una mayor edad, presencia de inhibidor o antecedente de inhibidor de larga duración. La primera evaluación articular mostró: HEAD-US de 0 en 21 pacientes (55.2 %) y 1-2 en 9 pacientes (23.6 %). Se describió la presencia de sinovitis en 28 de 222 articulaciones (12.6 %); la articulación afectada con más frecuencia fue el codo. Durante el seguimiento, se realizaron un total de

Tabla 1. Características principales de los pacientes en el momento de la primera evaluación de salud articular

$n = 38$	
Edad al diagnóstico de hemofilia; meses (media, DS)	Grave HA/HB: 6.8 (4.88) Todos los pacientes: 8.5 (11.29)
Edad al inicio de la profilaxis; meses (mean, SD)	Severe HA/HB: 20.58 (9.11) All patients: 22.67 (15.58)
<i>Inicio profilaxis:</i>	
Antes 12 meses (n , %)	7 (18.4)
12-24 meses (n , %)	21 (55.2)
> 24 meses (n , %)	10* (26.3)
<i>Antecedente de inhibidor (n, %)</i>	13 (34.2)
Duración < 12 meses (n)	5
Duración > 12 meses (n)	4
Persistente (n)	4
<i>Edad en el momento de la primera evaluación articular</i>	
Media; DS	8.0 (48.87)
Mediana; rango	7.1 (2.25-15.9)
<i>AJBR antes de la primera evaluación articular</i>	
Media; SD	0.63 (1.07)
Mediana; rango	0.27 (0-6.21)
<i>AJBR antes de la primera evaluación articular (media; DS)</i>	
Sin inhibidor	0.44 (0.41)
Inhibidor de < 12 meses de evolución	0.24 (0.38)
Inhibidor de > 12 meses de evolución	0.82 (0.66)
Inhibidor persistente	2.1 (2.86)
<i>Tiempo total en profilaxis (%; SD)</i>	
Sin inhibidor	76.34 (3.0)
Inhibidor de < 12 meses de evolución	77.87 (4.9)
Inhibidor de > 12 meses de evolución	75.60 (10.5)
Inhibidor persistente	59.21 (31.96)**

HA: hemofilia A; HB: hemofilia B. DS: desviación estándar. *Incluye 1 paciente con hemofilia A moderada. AJBR: tasa anual de sangrado articular. **Incluye dos pacientes en tratamiento con emicizumab tras el diagnóstico del inhibidor.

257 evaluaciones, con una correlación significativa entre HJHS y HEAD-US, aunque moderada ($p < 0.0001$; $r = 0.458$). La última evaluación mostró HEAD-US de 0 en 13 casos (34.2 %) y 1-2 en 16 casos (42.1 %). Un total de 34 pacientes tenían un HJHS < 4 y ausencia de daño cartilaginoso/óseo (articulación prístina). La presencia de sinovitis motivó la modificación del tratamiento en 15 ocasiones (10 mejoría, 4 sin cambios, 1 no valorable). Por último, del total, 31 pacientes realizaban algún tipo de actividad física (18 deporte de competición). Siete pacientes no realizan actividad física (4 debido a la artropatía y la limitación articular) (Fig. 1, ver página siguiente).

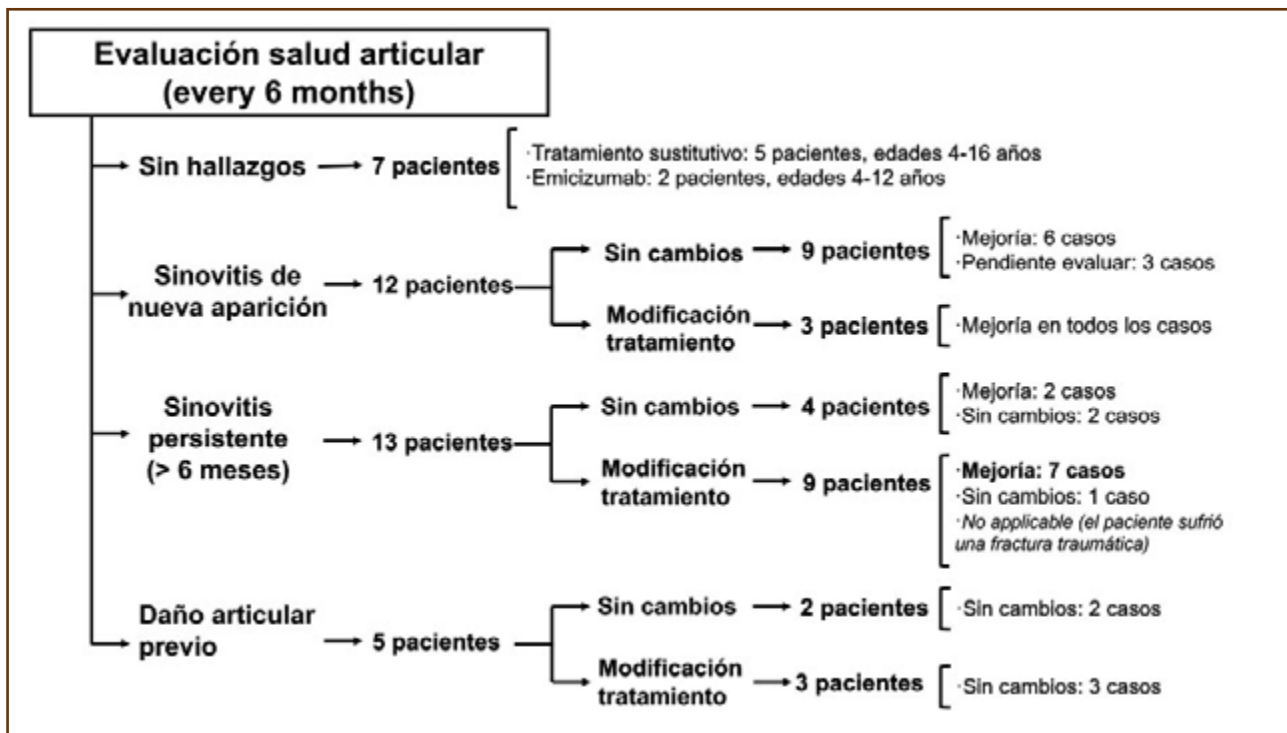


Fig. 1. Modificaciones en el tratamiento según los hallazgos de HEAD-US durante el seguimiento periódico y los resultados.

Conclusiones:

1. La evaluación periódica de nuestra serie de pacientes pone de manifiesto un estado articular bueno que les permite llevar un buen nivel de actividad física y sin restricciones. Los pacientes con daño articular irreversible se caracterizan por el antecedente de inhibidor de larga evolución y por tener > 10 años (no tuvieron acceso inicial a tratamientos no sustitutivos).
2. La monitorización estricta durante la infancia puede ayudar a establecer perfiles de comportamiento de la sinovitis, entender su evolución, las ventanas de oportunidad disponibles para modificar su curso y la individualización del tratamiento.

Conflicto de intereses: RB ha recibido honorarios como orador/consultor y/o fondos para investigación de Takeda, Bayer, CSL-Behring, Novo Nordisk, Sobi, Roche, Boehringer Ingelheim y Pfizer. NC y CB han recibido honorarios como oradoras de Sobi y Roche.

CO-217. Mujeres con hemofilia: más allá de las portadoras

Reyes Jiménez Bárcenas; Francisco Javier Rodríguez Martorell; José Raul García Lozano; Ramiro José Núñez Vázquez

Hospital de la Serranía de Ronda. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS/CSIC). Sevilla

Introducción: La hemofilia es un trastorno de herencia recesiva ligada al cromosoma X, es decir, a grandes rasgos, la transmiten las mujeres y la padecen los varones. La perspectiva de género eminentemente binaria de la que adolece la medicina, todavía en estos tiempos, ha contribuido a perpetuar esta idea durante años, haciendo de la hemofilia una enfermedad de hombres, en la que las mujeres tenían el papel secundario de portadoras, transmisoras y cuidadoras, sufriendo importantes limitaciones y estigmas derivados de estos roles. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) en 2021 propone una clasificación para mujeres y niñas con hemofilia en la que, además de los clásicos términos portadora sintomática y asintomática (en aquellas mujeres con nivel de factor superior a 0.40 UI/mL), se acepta por primera vez la nomenclatura de hemofilia leve, moderada y grave.

Objetivo: Clasificar a portadoras de hemofilia seguidas habitualmente en los centros participantes de acuerdo a los nuevos criterios de la ISTH.

Material: Estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo en el que se incluyen pacientes diagnosticadas como portadoras de hemofilia mediante estudios genéticos.

Resultados: Se incluyen 107 mujeres y niñas pertenecientes a 43 familias con hemofilia (76 con hemofilia A y 31 con hemofilia B). Mediana de edad 41 (rango 11-84). Mediana de FVIII basal 0.48 UI/mL (rango 0.12-1.35); mediana de FIX basal 0.76 UI/mL (rango 0.28-1.28). La anomalía genética de la hemofilia se identificó en 41 familias. De acuerdo a su relación de parentesco con el propositus del estudio, 25 eran portadoras obligadas.

Veinticinco pacientes presentaron sintomatología hemorrágica: hipermenorrea $n = 17$, epistaxis $n = 7$, hemartrosis $n = 1$. De ellas, 4 requirieron tratamiento. 46 se sometieron a cirugía (como más frecuentes, 14 procedimientos ginecológicos y 9 traumáticos). 28 pacientes requirieron tratamiento previo a la cirugía por dosificación basal de factor disminuida o por antecedentes de clínica hemorrágica. El tratamiento se realizó con desmopresina (DDAVP) y antifibrinolíticos en 18 casos; concentrados de FVIII en 4; concentrados de FIX en un caso y antifibrinolíticos en 5. Según estos datos, clasificamos finalmente a las pacientes como: portadoras asintomáticas ($n = 68$). Mediana de factor basal 0.67 UI/mL (rango 0.41-1.28). Portadoras sintomáticas ($n = 15$). Mediana de factor basal 0.50 UI/mL (rango 0.45-1.35). Hemofilia A leve ($n = 21$); hemofilia B leve ($n = 3$). 13 portadoras asintomáticas presentaban factor inferior a 0.50 UI/mL (19 %). Diez portadoras sintomáticas presentaban nivel de factor dentro de la normalidad (66 %). Doce pacientes con hemofilia no presentaron ningún tipo de sintomatología hemorrágica (50 %). En 13 familias coexisten portadoras (sintomáticas y asintomáticas) con mujeres y niñas con hemofilia. En 4 familias con hemofilia grave el total de mujeres se han clasificado como portadoras y ninguna como hemofílica. En una familia con hemofilia A leve, todas las mujeres se han clasificado como hemofílicas.

Conclusiones:

1. En nuestra serie de mujeres y niñas con hemofilia, la mitad no presentaron ningún tipo de sintomatología hemorrágica. Por el contrario, el 66 % de las mujeres con sintomatología presentaban un nivel de factor dentro de la normalidad.
2. Encontramos importante heterogeneidad en el nivel de factor y en la sintomatología (y, por tanto, en su clasificación como portadoras o hemofílicas) en mujeres pertenecientes a una misma familia.
3. La aplicación de la perspectiva de género en salud supone dejar en segundo plano los roles de portadora y cuidadora atribuidos clásicamente a la mujer con hemofilia en beneficio del papel de paciente.

CO-218. Perfil hemorrágico y prevalencia del sangrado menstrual abundante en mujeres con trastornos hemorrágicos hereditarios y portadoras de hemofilia: datos en vida real del registro español

Nuria Fernández Mosteirín¹; Cristina Sierra Aísa²; José M^o Bastida³; Faustino García Candel⁴; Manuel Rodríguez López⁵; Fran López Jaime⁶; Eugenia Fernández Mellid⁷; José Agustín Rodríguez Alén⁸

¹Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ²Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia. ³Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL-USAL. Salamanca. ⁴Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

⁵Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. ⁶Hospital Universitario de Málaga. Málaga.

⁷Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña.

⁸Hospital Universitario de Toledo. Toledo

Introducción: Existe un interés creciente acerca de las complicaciones hemorrágicas en mujeres con trastornos hemorrágicos hereditarios y su manejo. Su presentación clínica es variable con una pobre correlación entre la actividad del factor y el fenotipo hemorrágico. Aunque frecuente, la prevalencia de sangrado menstrual abundante (SMA) es difícil de determinar debido a sus diferentes definiciones y a los resultados publicados en cohortes de pacientes heterogéneas.

Objetivo: Describir las características clínicas, fenotipo hemorrágico, frecuencia de SMA y grado de correlación clínico-analítica en la población española de mujeres con trastornos hemorrágicos poco frecuentes (RBDs), portadoras de hemofilia y trastornos plaquetarios hereditarios (TPH).

Material: Estudio transversal a nivel nacional en mujeres ≥ 18 años con deficiencia congénita de factor o variante genética patógena comprobada o TPH. En el caso de los RBDs se aplicaron los niveles hemostáticos sugeridos por Peyvandi et al (JTH 2012; 10: 615-621). Se incluyeron pacientes de 8 centros desde 1/06/2020 hasta 31/12/2022. Se analizaron parámetros demográficos, analíticos, clínicos y escala ISTH-BAT.

Resultados: Se incluyeron 90 mujeres, mediana edad al diagnóstico: 29 años (0-77). *Motivo de estudio diagnóstico:* alteración de la coagulación ($n = 36$; 40 %), antecedentes familiares ($n = 27$; 30 %), síntomas hemorrágicos ($n = 23$; 25,5 %) y otros motivos ($n = 4$; 4,4 %). La deficiencia de FVII fue el trastorno más frecuente ($n = 31$; 34,4 %). El síntoma más frecuente fue el sangrado menstrual abundante (SMA) ($n = 42$; 46,7 %), seguido de sangrado tras exodoncia ($n = 25$; 27,8 %), equimosis cutánea ($n = 24$; 26,7 %) y hemorragia posparto ($n = 8/42$ embarazos (19 %)). 2 mujeres con deficiencia de FXIII (2,2 %) presentaron hemorragia intracraneal. Mediana ISTH-BAT: 2 (0-26). De las 42 pacientes con SMA: mediana edad de menarquia 12 años (9-15) y al diagnóstico 29 años (0-77). En 6 mujeres (14,3 %) el SMA fue el motivo de consulta inicial, mediana ISTH-BAT: 6 (1-26), 16 pacientes (38,1 %) presentaron una puntuación para SMA ≥ 3 , 9 con niveles de factor inferiores a valores hemostáticos. 7 mujeres (16,7 %) requirieron hospitalización. Las características generales, la gravedad del sangrado y la discrepancia respecto al riesgo teórico se muestran en las tablas 1 y 2 (ver página siguiente).

Conclusiones: En mujeres con RBDs, portadoras de hemofilia y TPH, el SMA es el síntoma más prevalente y representa un reto hemostático con impacto en la calidad de vida. Esto pone de manifiesto la necesidad de elaborar guías de actuación conjunta entre ginecólogos y hematólogos, que garanticen un diagnóstico precoz y adecuado manejo. El registro español reporta datos de vida real confirmando la tendencia hemorrágica heterogénea y la pobre correlación entre los niveles basales de factor y las manifestaciones clínicas.

CO-219. Epidemiología, manejo clínico y necesidades no cubiertas de la hemofilia A grave en España: resultados de un estudio Delphi

Víctor Jiménez Yuste¹; Nieves Alonso Escobar²; Olga Benítez Hidalgo³; Ángel Bernardo Gutiérrez⁴; Santiago Bonanad Boix⁵;

Tabla 1. Características generales

RBDs	n (%)	Mediana edad Dx (años)	Mediana factor coagulación (IQR)	SMA (%)*	Mediana ISTH BAT ¹	Mediana ISTH BAT ¹ SMA	Fuerza de la correlación ² (r)
Fib	7 (7,8 %)	30 (6-67)	100 mg/dL (94,7-112)	0	0 (0-3)	-	Moderada (- 0,68)
FV	6 (6,7 %)	23,5 (8-35)	28 % (24,6-28,9)	1 (16,7 %)	0 (0-3)	0 (0-3)	No correlación (0,05)
FV+FVIII	2 (2,2 %)	16 (2-30)	12 % (6-18)	2 (100 %)	13,5 (11-16)	13,5 (11-16)	Débil (-0,38)
FVII	31 (34,4 %)	32,5 (0-77)	29 % (13-39)	13 (42 %)	2 (0-21)	4 (1-21)	Débil (-0,38)
FX	4 (4,4 %)	29 (20-37)	15,5 % (20,5-35,5)	3 (75 %)	3 (1-5)	3 (1-5)	Fuerte (-0,996)
FXI	16 (17,8 %)	30 (8-67)	32 % (12,2-38,1)	6 (37,5 %)	4 (0-9)	4 (2-9)	No correlación (-0,084)
FXIII	5 (5,5 %)	22 (0-61)	1 % (1-2)	3 (60 %)	4 (2-25)	13 (4-25)	Débil (0,28)
PH	14 (15,5 %)	25,5 (15-51)	50 % ³ (42-61,9)	9 (62,3 %)	2 (0-16)	5 (2-16)	No correlación ³ (- 0,026)
			57,5 % ⁴ (52,7-63)				Fuerte ⁴ (-0,93)
TPH	5 (5,5 %)	3 (0-52)	-	5 (100 %)	17 (10-26)	17 (10-26)	-

Dx: diagnóstico, Fib: fibrinógeno, PH: portadoras de hemofilia, TPH: trastornos plaquetarios hereditarios. *% referido a cada RBD. ¹ISTH BAT positivo ≥ 6. ²Correlación entre ISTH BAT y niveles de factor basal: ausencia de correlación (0-0,29), débil (0,3-0,59), moderada (0,6-0,9), fuerte (> 0,9). ³Portadoras de hemofilia A. ⁴Portadoras de hemofilia B.

Tabla 2. Gravedad del sangrado y grados de sangrado en el total de la serie y en mujeres con SMA (excluidos los trastornos plaquetarios congénitos)

RBDs (n = 85)	Pacientes niveles umbral inferiores n (%) ^{*1}	Pacientes niveles umbral inferiores SMA (n = 37) n (%) [*]	Gravedad del sangrado n (%) [*]						Estimación teórica riesgo hemorrágico (discrepancia) n (%) [#]	
			Asintomática Total	Grado 1 Total	Grado 2		Grado 3		Total	SMA
					Total	SMA	Total	SMA		
Fib	3 (42,8 %)	-	5 (71,4 %)	2 (28,6 %)	0	-	0	-	1 (14,3 %)	-
FV	1 (16,7 %)	0	4 (66,7 %)	0	2 (33,3 %)	1 (100 %)	0	0	2 (33,3 %)	1 (100 %)
FV+FVIII	1 (50 %)	1 (50 %)	0	0	1 (50 %)	1 (50 %)	1 (50 %)	1 (50 %)	1 (50 %)	1 (50 %)
FVII	8 (25,8 %)	4 (30,8 %)	13 (42 %)	3 (9,7 %)	11 (35,5 %)	10 (76,9 %)	4 (12,8 %)	3 (23,1 %)	13 (42 %)	9 (69,2 %)
FX	1 (25 %)	1 (33,3 %)	0	0	4 (100 %)	3 (100 %)	0	0	3 (75 %)	2 (66,7 %)
FXI	5 (31,2 %)	1 (16,7 %)	6 (37,5 %)	3 (18,7 %)	7 (43,8 %)	6 (100 %)	0	0	7 (43,7 %)	5 (83,3 %)
FXIII	4 (80 %)	2 (66,7 %)	0	1 (20 %)	2 (40 %)	2 (66,7 %)	2 (40 %)	1 (33,3 %)	1 (20 %)	1 (33,3 %)
PH	8 (57,1 %)	6 (66,7 %)	3 (30 %)	0	6 (60 %)	6 (85,7 %)	1 (10 %)	1 (14,3 %)	3 (10 %)	3 (42,8 %)
			2 (50 %)	0	2 (50 %)	2 (100 %)	0	0	0	0
Total	31 (37,3 %)	15 (40,5 %)	33 (38,8 %)	9 (10,6 %)	35 (41,2 %)	31 (81,38 %)	8 (9,4 %)	6 (16,2 %)	31 (36,5 %)	22 (59,4 %)

PH: portadoras de hemofilia. ^{*}Nivel umbral de factor para cada RBD y categorías de gravedad clínica del sangrado basadas en investigaciones previas (Peyvandi et al. JTH 2012; 10: 615-621). [#]Estimación teórica del riesgo hemorrágico calculado en base a los niveles basales de factor, empleando el umbral previo determinado (Peyvandi et al. JTH 2012; 10: 615-621). Datos referidos a las mujeres que han presentado clínica hemorrágica superior a la teórica estimada. ¹Niveles de actividad de factor disponible en 83 pacientes.

María Fernanda López Fernández⁵; Francisco José López Jaime⁷; José Mateo Arranz⁸; Ramiro Núñez Vázquez⁹; Manuel Rodríguez López¹⁰; Leticia Sánchez Martín¹¹; Ariadna Giró-Perafita¹¹; Erika Lorenzo Vivas¹²

¹Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz. ³Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ⁴Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ⁵Hospital Universitari i Politènic La Fe. Valencia. ⁶Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña. ⁷Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. ⁸Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ⁹Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ¹⁰Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. ¹¹Omakase Consulting. ¹²BioMarin Pharmaceuticals España S.L.

Introducción: La hemofilia A (HA) grave es un trastorno hemorrágico poco frecuente ligado al cromosoma X y caracterizado por niveles de FVIII < 1 UI/dL.

Objetivo: El siguiente estudio busca complementar la información disponible sobre la epidemiología, la carga de la enfermedad y el manejo actual de los pacientes adultos con HA grave sin antecedentes de inhibidores del FVIII en España.

Material: Diez hematólogos con experiencia en el manejo y tratamiento de la HA en España, pertenecientes a los principales centros de referencia de HA, fueron invitados a participar en un estudio Delphi con dos rondas de consulta. Se realizó una revisión bibliográfica sobre la epidemiología, el manejo clínico y las necesidades no cubiertas de la HA grave para conocer la información disponible en España y elaborar el cuestionario de primera ronda. Tras validar el cuestionario con uno de los expertos (VJY), este se envió a los participantes para su cumplimentación. Para cada pregunta, se calculó la mediana y el rango intercuartílico. Cuando se observó una dispersión elevada (coeficiente de variación, CV > 1), la pregunta se incluyó en el cuestionario de segunda ronda. Para preguntas cerradas, se calculó la distribución de frecuencias para cada opción. Para estimar la epidemiología de la HA en España, se preguntó a los expertos sobre el número de pacientes con HA tratados en sus hospitales, además del área sanitaria cubierta por los mismos. Estas cifras se extrapolaron a la población española para 2022.

Resultados: El número estimado de población adulta con HA en España es de 3081 pacientes. De ellos, 1263 (41 % [28 %-46 %]) presentarían HA grave, y 998 (79 % [71 %-88 %]) no tendrían antecedentes de inhibidores del FVIII. La incidencia de la HA grave se estimó en 43 pacientes al año. El manejo de estos pacientes es principalmente multidisciplinar y en él participan enfermeras, cirujanos ortopédicos, fisioterapeutas y farmacéuticos, además de hematólogos. La mayoría de los pacientes con HA grave sin antecedentes de inhibidores en España son tratados con profilaxis continua (88 %, [75 %-97 %]). La profilaxis con FVIII de semividua prolongada fue el tratamiento que los expertos seleccionaron con mayor frecuencia (60 % [40 %-77 %]), seguido de emicizumab (18 % [15 %-22 %]). En pacientes adultos con HA grave tratados con terapia de reemplazo del FVIII, el 20 % [7 %-41 %] siguen experimentando sangrados espontáneos a pesar de la profilaxis. Los sangrados potencialmente mortales son poco frecuentes (1 % [0 %-2 %]), pero los sangrados articulares se siguen produciendo en el 25 % [12 %-34 %] de los pacientes.

Conclusiones: Según expertos en HA en España, 1263 (41 %) pacientes adultos con HA presentarían el fenotipo grave, de los

cuales, 998 (79 %) no tendrían antecedentes de inhibidores. La mayoría de los pacientes con HA grave en España están controlados y reciben profilaxis continua. Sin embargo, existe una gran variabilidad en la proporción de pacientes con HA grave que experimentan sangrados. Un 20 % sigue experimentando sangrados espontáneos, especialmente en las articulaciones.

Agradecimientos: agradecemos a Omakase Consulting S.L. su contribución en este estudio.

Financiación: este estudio fue financiado por BioMarin Pharmaceuticals.

CO-220. Estudio A-MORE: análisis intermedio para evaluar la efectividad a largo plazo de rFVIII Fc sobre la salud articular en pacientes con hemofilia A en España

I. Soto Ortega¹; R. Berruero Moreno²; O. Benítez Hidalgo³; F. García⁴; M. A. Rodríguez López⁵; J. Mateo Arranz⁶; F. J. López Jaime⁷; C. Sierra Aisa⁸; M. J. Paloma Mora⁹; M. A. Aguirre Arrizabalaga¹⁰; R. Núñez¹¹; M. Canaro Hirnyk¹²; I. Baquedano¹; I. Mena¹³; L. Bystricka¹⁴; H. Ahlin¹⁴

¹Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo, España. ²Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España. ³Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España. ⁴Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España. ⁵Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, España. ⁶Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España. ⁷Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga, España. ⁸Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya. España. ⁹Complejo Hospitalario de Navarra. Navarra, España. ¹⁰Hospital Universitario Donostia. San Sebastián, España. ¹¹Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España. ¹²Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, España. ¹³Sobi. Madrid, España. ¹⁴Sobi. Estocolmo, Suecia

Introducción: A-MORE (NCT04293523) es un estudio en curso, cuyo objetivo primario es evaluar la efectividad de emorocotocog alfa (en adelante rFVIII Fc) a largo plazo sobre la salud articular de los pacientes con hemofilia A (HA) en la práctica clínica.

Objetivo: El objetivo del siguiente análisis intermedio es presentar los resultados de los pacientes españoles incluidos en el estudio hasta la fecha de corte.

Material: Estudio observacional, multicéntrico en pacientes con HA de cualquier edad que hubieran recibido al menos una dosis de rFVIII Fc. Se analizaron las características basales y los datos preliminares en un análisis intermedio de los pacientes españoles incluidos con ≥ 3 meses de seguimiento en la última evaluación antes del corte de datos (DCO, 24 de junio de 2022).

Resultados: En el momento del DCO se habían incluido 60 pacientes. Los pacientes tenían una media (DE) de edad de 26,5 (16,75) años. 55 pacientes (91,7 %) presentaban HA grave, 4 (6,7 %) moderada y 1 (1,7 %) leve. Todos ellos estaban en tratamiento profiláctico con rFVIII Fc antes del comienzo del estudio y solo 9 (15 %) habían sido tratados con algún factor de vida media estándar durante los 12 meses previos. La duración media (DE) de seguimiento prospectivo (SP) fue de 315,1 (134,1) días. Durante los 12 meses previos al inicio del estudio, las medias (DE) de las tasas

de sangrado anualizadas (ABR) totales, articulares y articulares espontáneas fueron de 1,0 (1,2), 0,6 (1,0) y 0,3 (0,6), respectivamente. Durante el SP fueron de 0,5 (1,1), 0,3 (0,9) y 0,2 (0,9), respectivamente. Una mayor proporción de pacientes presentó ausencia de sangrados durante el SP (44 pacientes, el 73,3 %) en comparación con los 12 meses previos al estudio (28 pacientes, el 46,7 %). Se observaron puntuaciones más bajas [media (DE)] del HEAD-US 4,7 (7,3) y del HJHS 5,8 (11,95) a los 12 meses del SP que, al inicio, 6,0 (7,9) y 7,4 (13,5), respectivamente. La dosis semanal media (DE) en el reclutamiento era de 69,1 (26,2) UI/kg/semana, manteniéndose similar durante el SP (71,6 (27,3) UI kg/semana). La mediana (IQR) de la frecuencia de inyección al inicio fue de 2,0 (2,0; 2,0) y durante el SP 2,0 (2,0; 2,4). Una buena o muy buena adherencia, definida por una tasa de inyecciones superior al 75 %, fue obtenida en el 94,1 % de los pacientes.

Conclusiones: Los resultados de este subanálisis del estudio A-MORE con los centros incluidos en España están alineados con los datos de los estudios pivotaes sobre la profilaxis con rF-VIIIc en los pacientes con HA. Con un elevado número de ellos libres de sangrados, apoyan los datos sobre su beneficio en la salud articular, aproximándose al ideal de cero sangrados en nuestra práctica clínica real en España.

Financiación: el presente estudio ha sido financiado por Swedish Orphan Biovitrum (Sobi).

CO-221. Experiencia ibérica del cambio de tratamiento a rVIII de cadena única en pacientes con hemofilia A

José Manuel Calvo-Villas¹; Ramiro Núñez²; Olga Benítez-Hidalgo³; Covadonga García-Díaz⁴; Manuela Carvalho⁵; Bernat Galmés-Sureda⁶; Pilar Serrano-Torres⁷; José Aznar-Sallati⁷; María Teresa Álvarez-Román⁸

¹Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España. ²Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España. ³Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España. ⁴Hospital Universitario de Burgos. Burgos, España. ⁵São João University Hospital Centre. Oporto, Portugal. ⁶Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, España. ⁷CSL Behring S.A.; ⁸Hospital Universitario La Paz. Madrid, España

Introducción: El factor VIII recombinante (rVIII) de cadena única (lonococog alfa, Afstyla[®]) es el primer y único rVIII de dominio B truncado compuesto por una cadena pesada y ligera unidas covalentemente en una única cadena. Fue diseñado para aumentar la afinidad del FVIII al factor von Willebrand y mejorar su perfil farmacocinético. El programa de ensayos clínicos AFFINITY, ha demostrado un perfil de seguridad favorable, siendo eficaz en la prevención y tratamiento de hemorragias en los pacientes con hemofilia A (PcHA) adultos y pediátricos.

Objetivo: En este estudio se muestran los resultados de seguridad, efectividad y consumo en práctica clínica habitual del tratamiento con rVIII cadena única en pacientes PcHA atendidos en España y Portugal de todas las edades.

Material: Estudio retrospectivo en PcHA que cambiaron a rVIII de cadena única desde otros productos de FVIII en siete

hospitales en España y Portugal. Se compararon la efectividad y la seguridad de las terapias de sustitución con rFVIII entre los 12 meses previos al cambio y desde el cambio a rVIII de cadena única hasta el final del estudio. El periodo de inclusión fue de octubre 2021 a enero 2022. El cierre de la base de datos fue en marzo 2022.

Resultados: Veintinueve PcHA (mediana de 25 años; HA grave, 37,9 %) fueron atendidos durante una mediana de 12 y 41 meses antes y después del cambio con rVIII de cadena única. 12 y 17 pacientes recibieron profilaxis previa con rFVIII y rVIII de cadena única, respectivamente. Los PcHA con £2 infusiones semanales se incrementaron de un 37,5 % antes del cambio al 60,7 % tras el tratamiento con rVIII de cadena única. La mediana del consumo mensual fue de 312 y 273 UI/kg antes y después del cambio. En toda la cohorte, se notificaron 50 y 33 hemorragias antes y después del cambio. Se notificaron seis hemorragias espontáneas en cada periodo en pacientes en profilaxis. Los PcHA que necesitaron £1 dosis para controlar los sangrados pasaron del 44,0 % antes del cambio al 60,6 % con rVIII de cadena única. La respuesta hemostática al rVIII de cadena única se calificó de buena/excelente en el 95,4 % de los sangrados tratados. No se registraron eventos adversos.

Conclusiones: En la experiencia ibérica en práctica clínica habitual los PcHA que cambian de un tratamiento sustitutivo de rFVIII a profilaxis con rVIII de cadena única consiguen un excelente control de las hemorragias y una reducción de la frecuencia de infusión.

Fuentes de financiación del trabajo: estudio patrocinado por CSL Behring.

Declaración de conflicto de interés: JMCV ha recibido de Takeda, Bayer, CSL-Behring, Novo Nordisk, Sobi, Roche y Pfizer reembolsos por asistencia a simposios/congresos y/u honorarios por ponencias y/u honorarios por consultoría, y/o fondos para investigación; RN declara honorarios personales o servicios de consultoría para Novo Nordisk, Takeda, Pfizer, Bayer, Sobi, Roche, Octapharma y CSL Behring; OBH ha participado como consultor, ponente o ha recibido subvenciones médicas de Bayer, CSL Behring, Pfizer, Sobi, Roche, Novonordisk, Octapharma y Takeda; CGD ha recibido honorarios de CSL como ponente y como investigadora; MC ha sido investigador en ensayos clínicos patrocinados por CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma y Roche, y ha recibido ayudas para asistir a reuniones científicas y honorarios (honorarios de ponente/consultor en consejos asesores) de Baxalta/Shire (ahora Takeda), Bayer, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer y Swedish Orphan Biovitrum; BG Sin conflicto de intereses; PST y JAS trabajadores en CSL Behring España. MTAR ha recibido honorarios por conferencias o consultoría, o fondos para investigación de Takeda, Bayer, CSL Behring, Grifols, Novo Nordisk, Sobi, Octapharma, Roche, Amgen, Novartis y Pfizer.

CO-222. Análisis de la prevalencia de comorbilidades en las personas con hemofilia. Experiencia de un centro

R. González Resina; J. E. Obregón Membreño; L. Fernández Cuezva; M. S. Ordás Miguélez; P. E. López Gómez; M. Herrero

Gutiérrez; A. López Peña; C. Rodríguez Lefler; L. Extrebarria Bahillo; L. Villarroya Martínez; R. Monleón Gil; F. Cadenas Gota; R. Palacios Orellana; D. Fernando Lozada; E. Salvador Rupérez; J. M. Calvo Villas; N. Fernández Mosteirín

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: En la actualidad las personas con hemofilia (PCH) tienen una expectativa de vida similar a la población general, lo que condiciona la aparición de comorbilidades asociadas con la edad. La atención de estas patologías crónicas en las PCH requiere un equipo multidisciplinar que trate las comorbilidades teniendo en cuenta el riesgo hemorrágico asociado a la hemofilia.

Objetivo: Describir la prevalencia de las comorbilidades relacionadas con la edad en las PCH atendidas en una Unidad de Coagulopatías Congénitas.

Material: Estudio de cohortes longitudinal, observacional y retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de 101 pacientes con hemofilia A y B. Se las variables clínicas relacionadas con las comorbilidades y la hemofilia: infecciones virales por el VHC y el VIH, enfermedades cardiovasculares (síndrome coronario agudo, fibrilación atrial e hipertensión), trombosis, artropatía hemofílica, enfermedades psiquiátricas, cáncer, disfunción sexual, enfermedad renal crónica y factores de riesgo vascular (obesidad, dislipemia y diabetes *mellitus*). Se calculó la prevalencia de las comorbilidades estudiadas en los pacientes mayores de 40 años.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 101 PCH (media de edad [desviación estándar, DE] 29,57 [20,34] años). Se revisaron posteriormente los 40 pacientes con edad ≥ 40 años (media de edad [DE] 55 [13,65] años). La comorbilidad más frecuente fue la artropatía hemofílica observada en la mitad de los pacientes, seguida de la infección por VHC. De manera agrupada, los factores de riesgo cardiovascular fueron los más frecuentes en un total de 27 pacientes (67,5 %). La prevalencia registrada para cada una de las comorbilidades en el total de PCH y aquellos ≥ 40 años puede observarse en la **tabla 1** y **figuras 1 y 2**. En cuanto a la patología tumoral, se registraron 11 neoplasias en 9 pacientes (22,5 %), los distintos eventos analizados se recogen en el gráfico 2. No se observaron eventos tromboticos arteriales y/o venosos.

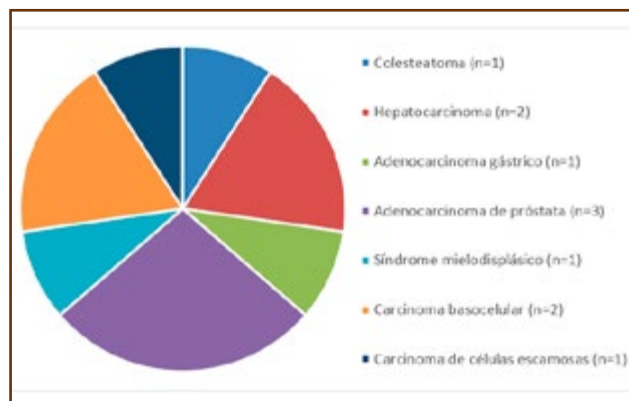


Fig. 1. Diagnósticos de cáncer en las personas con hemofilia (PCH).

Tabla 1. PCH: pacientes con hemofilia

Comorbilidades en los PCH ≥ 40 años (n / %)			
Infecciones virales		Enfermedades cardiovasculares	
VHC	5 / 12,5 %	SCA	1 / 2,5 %
VIH	18 / 45 %	FA	1 / 2,5 %
Artropatía hemofílica	20 / 50 %	HTA	10 / 25 %
Enfermedades psiquiátricas	10 / 25 %	Trombosis	0 / 0 %
Cáncer	9 / 22,5 %	Disfunción sexual	3 / 7,5 %
Enfermedad renal crónica	8 / 20 %	Obesidad	7 / 17,5 %
Dislipemia	12 / 30 %	Diabetes <i>mellitus</i>	8 / 20 %

SCA: síndrome coronario agudo. FA: fibrilación auricular. HTA: hipertensión.

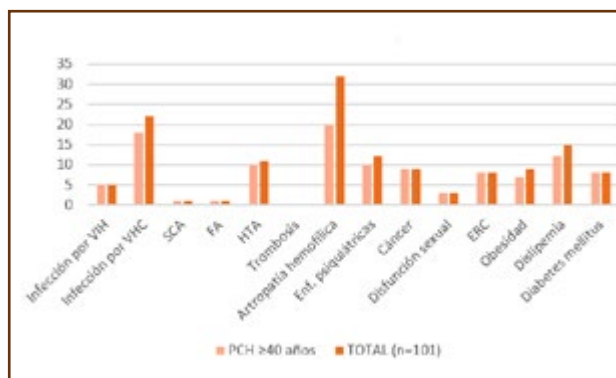


Fig. 2. Comorbilidades (n) (PCH: pacientes con hemofilia. SCA: síndrome coronario agudo. FA: fibrilación auricular. HTA: hipertensión. ERC: enfermedad renal crónica).

Conclusiones: La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular fue similar a la de la población general. La prevalencia de enfermedades cardiovasculares y la trombosis fue menor de lo esperado en comparación con la población general de su misma edad, lo que sugiere que la hemofilia podría tener un efecto protector. La artropatía hemofílica estaba presente en la mitad de las PCH mayores de 40 años, probablemente debido a un inicio tardío del tratamiento profiláctico.

CO-223. Rare bleeding disorders: estudio descriptivo en un centro

D. Martínez Carballeira¹; O. Castro González¹; A. Caro Gómez¹; J. C. Iglesias López¹; I. A. Hernández de Castro¹; S. García Ferreiro¹;

A. Bernardo Gutiérrez¹; J. R. Corte Buelga¹; C. Loredó Álvarez¹; L. Gutiérrez²; I. Soto Ortega¹¹Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo. ²Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo

Introducción: Las coagulopatías congénitas infrecuentes o *rare bleeding disorders* (RBDs) suponen el 3-5 % de las coagulopatías hereditarias e incluyen: las deficiencias de fibrinógeno, factor (F)II, FV, FVII, FX, FXI, FXIII, la deficiencia combinada de FV y FVIII y la deficiencia de factores vitamina K dependientes. Debido a su baja prevalencia, el conocimiento actual sobre estos trastornos continúa siendo limitado.

Objetivo: Aportar información basada en nuestra experiencia clínica: recopilar datos epidemiológicos, caracterizar las manifestaciones hemorrágicas, describir los análisis moleculares realizados y documentar las estrategias de tratamiento y sus complicaciones.

Material: Estudio retrospectivo en el que se recogieron datos de la historia clínica electrónica de los pacientes con RBD que acudieron a consulta en el HUCA entre enero de 2019 y diciembre de 2022. Los datos se actualizaron en diciembre de 2022. El diagnóstico de RBD se realizó en base a una actividad factorial < 50 %. Para la deficiencia de fibrinógeno el umbral establecido fue de 150 mg/dL (método Clauss). Los déficits fueron clasificados como graves o leves en función de los niveles de actividad (< o ≥ 20 %, respectivamente). La deficiencia de fibrinógeno fue clasificada como grave (< 50 mg/dL) o leve (entre 50 y 150 mg/dL).

Resultados: Se reclutaron un total de 149 pacientes, con una mediana de edad de 50 años (rango: 4-92 años) y de 43 años al diagnóstico. El 15 % ($n = 23$) fueron niños y el 85 % ($n = 126$) adultos. El 51 % ($n = 76$) fueron hombres y el 49 % ($n = 73$) mujeres. Las deficiencias de FVII (44 %) y FXI (40 %) fueron las coagulopatías más frecuentes (Tabla 1). Del total, el 39 % se clasificaron como graves y el 61 % como leves. La forma más frecuente de diagnóstico fue el hallazgo incidental (75 %), seguido de historia familiar (16 %) e historia personal de sangrado (9 %). La mayoría de los pacientes estaban asintomáticos (60.4 %), observándose hemorragias grado I (tras traumatismo o ingesta de fármacos antitrombóticos), II (sangrado menor espontáneo) y III (sangrado mayor espontáneo) en el 22.1 %, 14.1 % y 3.4 % de los pacientes, respectivamente. El tipo de sangrado más frecuente fue el mucocutáneo y el posterior a procedimientos invasivos (Fig. 1). Todos los tratamientos sustitutivos fueron administrados a demanda y ningún paciente se encontraba en régimen de profilaxis. Por orden de frecuencia, los productos más utilizados fueron el plasma fresco congelado (PFC), seguido de concentrado de FVII activado recombinante (rFVIIa), concentrado de fibrinógeno y concentrado de complejo de protrombínico (CCP). Los tratamientos actualmente disponibles fueron seguros, siendo las reacciones alérgicas al PFC la complicación más frecuente (4 pacientes). Una paciente presentó una trombosis venosa superficial en el miembro inferior derecho tras una fractura de cadera intervenida, mientras recibía rFVIIa. Una paciente que había recibido en el pasado ‘múltiples transfusiones’ (sin especificar) resultó positiva para

VIH y VHC. No se ha documentado seroconversión en ningún otro paciente con los tratamientos actuales. No se ha registrado desarrollo de inhibidor en ningún caso. El estudio genético se realizó a 55 pacientes (37 %), identificándose al menos una mutación en 51 de ellos (93 % de los casos estudiados), siendo las más frecuentes las de tipo *missense* (Fig. 2, ver página siguiente).

Tabla 1. Número de pacientes incluidos por RBD

RBD	n (%)
FVII	65 (44)
FXI	59 (40)
Fibrinógeno	13 (9)
FV	7 (5)
FII	3 (2)
FX	1 (< 1)
Otros combinados (FV + FVII)	1 (< 1)
FXIII	0 (0)
Combinado FV + FVIII	0 (0)
Factores vitamina K dependientes	0 (0)

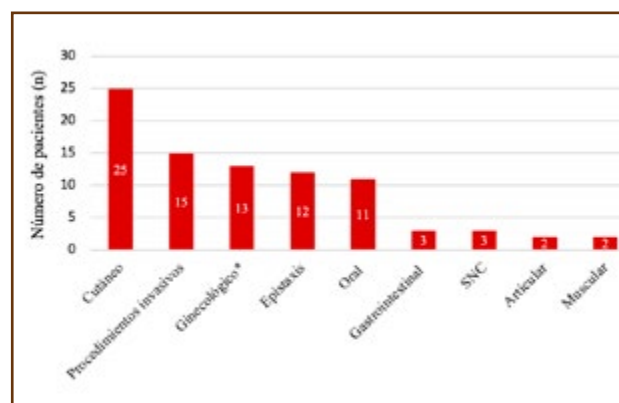


Fig. 1. Tipos de sangrado. n = número de pacientes que alguna vez tuvieron el tipo de sangrado. Un mismo paciente puede tener varios tipos de sangrado. SNC: sistema nervioso central. *Incluye 10 pacientes con sangrado menstrual abundante, dos pacientes que presentaron hemorragia posparto y otra paciente que presentó sangrado relacionado con aborto espontáneo.

Conclusiones: Se trata de la mayor serie de RBDs publicada en España hasta ahora. Nuestros resultados se alinean con los publicados en los registros internacionales y resumen las principales características de estos trastornos no tan raros en la práctica clínica habitual.

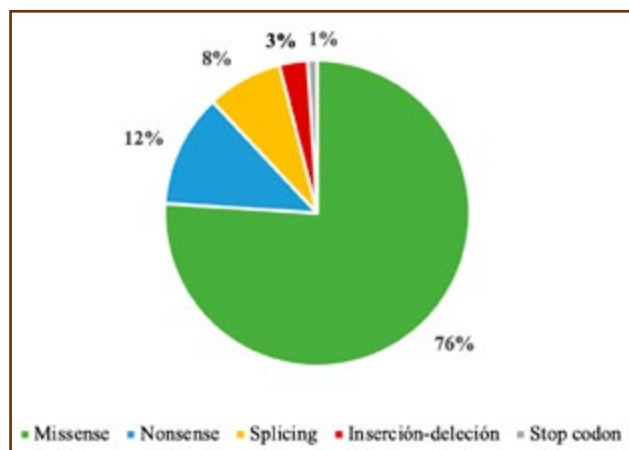


Fig. 2. Distribución del total de 66 mutaciones identificadas.

Bibliografía recomendada:

1. Acharya SS et al. North American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004;2(2):248-56.
2. Peyvandi F et al. Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):349-55.
3. Peyvandi F 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(4):615-21.

CO-224. Instauración de un programa de detección y prevención del riesgo cardiovascular en pacientes con coagulopatías congénitas

Mercè Triquell Garrell; Noèlia Vilalta Setó; Marina Carrasco Expósito; Xavier García-Moll Marimón; José Mateo Arranz

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: El mejor enfoque terapéutico hacia los pacientes con coagulopatías congénitas ha aumentado su esperanza de vida y, con ello, la prevalencia de enfermedades relacionadas con factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Se ha observado que estos pacientes tienen el mismo grado de aterosclerosis que en la población general y existe mayor incidencia de hipertensión arterial (HTA). La instauración de un tratamiento antiagregante o antitrombótico en este grupo de pacientes, que ya de por sí poseen mayor riesgo hemorrágico, es un reto en la práctica clínica. El mejor enfoque es la prevención de los eventos relacionados a complicaciones cardiovasculares y para ello hay que crear un plan individualizado.

Objetivo: Conocer la prevalencia e incidencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con coagulopatías congénitas de nuestra población de referencia

Material: Desde enero de 2023 se incluyen todos los pacientes mayores de 40 años que son tratados en nuestra unidad afectados de coagulopatías congénitas (todos los grados de hemofilia A y B, todos los grados de enfermedad de von Willebrand y déficit de factores (< 40 %)) en el programa de detección y prevención del riesgo cardiovascular. La inclusión y el seguimiento se realiza desde la consulta especializada de la enfermera gestora de casos de la unidad. Durante la visita se realizan las siguientes actuaciones: 1) Anamnesis dirigida a los FRCV: hábitos de tabaco, alcohol, ejercicio, dieta y antecedentes cardiovasculares (HTA, diabetes *mellitus* (DM) o hipercolesterolemia diagnosticada). En caso de respuesta afirmativa se registra el tratamiento actual y si existe seguimiento o no y dónde. 2) Anamnesis sobre la participación en los programas de salud de la población general: cribaje de cáncer de mama, colon y recto y próstata. 3) Se actualiza el peso y talla. Se realiza control de tensión arterial 4) Extracción sanguínea que incluye glucosa y perfil lipídico. Los resultados obtenidos se introducen en la escala SCORE 2 que es el modelo de estimación de riesgo cardiovascular recomendado por la European Society of Cardiology (ESC) y sirve para predecir el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular en los siguientes 10 años (Fig. 1). Se ha diseñado un circuito que se activa en el caso de un SCORE2 de riesgo alto según el grupo de edad, un índice de masa corporal > 30 kg/m² o una HTA mal controlada (Fig. 2, ver en página siguiente) y se valora el paciente en el comité multidisciplinar de la unidad.

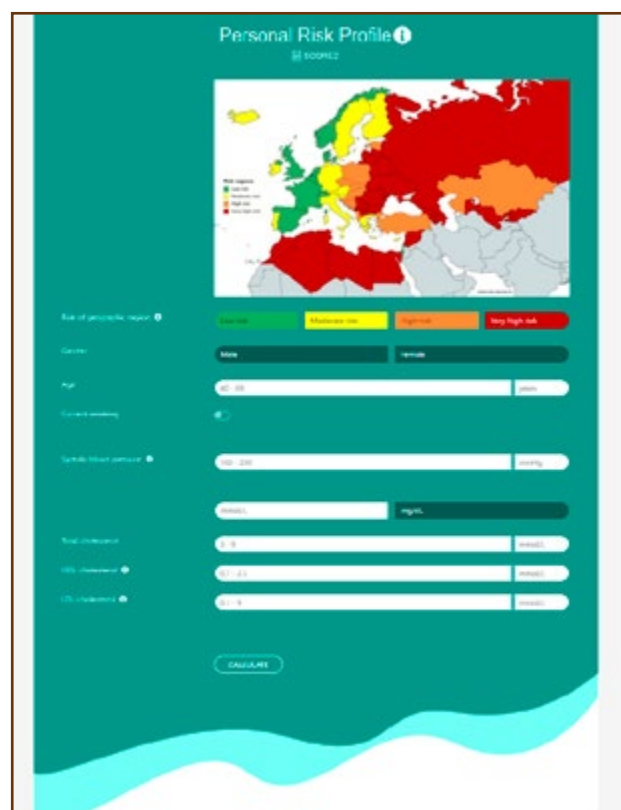


Fig. 1. Escala SCORE 2. Disponible en: <https://u-prevent.com/calculators/score2>.



Fig. 2. Circuito propio detección y prevención FRCV.

Resultados: Tras un seguimiento de 5 meses se han incluido 25 pacientes: 6 se han derivado a cardiología, 3 a nutrición-endocrinología y 1 paciente a la Unidad de HTA. Aún no se puede ver la efectividad de los circuitos creados. Se estima que en 1 año se realizará el primero corte para evaluación del programa.

Conclusiones:

1. Es necesario el seguimiento estrecho de los FRCV en los pacientes con coagulopatías para prevenir un evento cardiovascular
2. Hay que potenciar la participación de los pacientes con coagulopatías en los programas de salud de la población general.
3. Es fundamental el papel de la enfermería especializada en el manejo de los pacientes con coagulopatías congénitas.

CO-225. Análisis unicéntrico de *Patient Reported Outcomes* (PRO) en pacientes con coagulopatías congénitas en ensayos clínicos intervencionales

Sara Rochas López; Sara García Barcenilla; Laura González Rodríguez; Mónica Martín Salces; Isabel Rivas Pollmar; María Teresa Álvarez Román; Víctor Jiménez Yuste

Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid

Introducción: El registro de *Patient Reported Outcomes* (PRO) en dispositivos electrónicos y aplicaciones móviles es un método indirecto para medir la adherencia al tratamiento. Disponer en tiempo real de datos reportados de forma ambulatoria es esencial, especialmente en el contexto de moléculas en investigación. No obstante, existen ciertas barreras que dificultan una recogida adecuada de datos, lo que genera información incompleta.

Objetivo: Conocer el grado de adherencia al registro de datos electrónicos de salud en pacientes en el contexto de un ensayo clínico en coagulopatías.

Material: Se recogieron datos de las distintas plataformas usadas por 28 pacientes incluidos en ensayos clínicos intervencionales de la Unidad de Trombosis y Hemostasia del Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ en mayo de 2023. Se obtuvieron datos como la edad, el tipo de tratamiento, quién introducía los datos (paciente/cuidador), si se usaba una app móvil o un dispositivo electrónico tipo PDA. También se analizó el porcentaje de correspondencia con el tratamiento pautado y si había tenido incidencias y de qué tipo para la inclusión de la información

Resultados: De los 28 pacientes en ensayo clínico, el 50 % usaban una app para el móvil, mientras que el otro 50 % usaban una PDA para el registro de datos. 21 pacientes (75 %) reportaban la información ellos mismos, y el 25 % restante lo hacía el cuidador. Los cuidadores reportaban los datos de los pacientes pediátricos menores de 14 años. En cuanto a la adherencia al registro de los formularios electrónicos, se evidencia que el 71.4 % ($n = 20$) de los pacientes presentó un 100 % de adherencia. El 17.8 % ($n = 5$) un 0 %, y el 10.7 % ($n = 3$) presentó entre un 50-63 % de adherencia. Todos los cuidadores del estudio ($n = 7$) tenían un 100 % de adherencia al registro. Por último, de los pacientes que presentaban un 100 % de adherencia, el 25 % ($n = 5$) tuvo problemas con el registro de datos; de los pacientes que tenían un 50-63 % de adherencia, solo un paciente tuvo problemas (33 %). Todos los pacientes que presentaban un 0 % de adherencia tuvieron problemas con la recogida de datos. En total, encontramos que un 39.2 % ($n = 11$) declaró haber tenido algún problema con estos registros (Tabla 1; Fig. 1, ver página siguiente). En relación a la adherencia terapéutica, el análisis permitió conocer que el 71.4 % de la muestra registró más del 80 % de las dosis administradas en el último mes, frente al 20 % que no las reportaron.

Conclusiones:

1. Se ha observado que una disminución en la entrada de datos no es solo responsabilidad del paciente sino también el correcto funcionamiento de las plataformas.
2. En relación a los cuidadores, estos presentan unos niveles más elevados de adherencia al registro, lo que puede verse explicado por una mayor concienciación por parte de estos hacia sus hijos por el bien de los mismos, como se ha confirmado en otros estudios.
3. El registro electrónico de datos conlleva una serie de ventajas importantes, como una recopilación eficiente de información médica, ayuda en la toma de decisiones mediante un intercambio seguro de datos y un seguimiento en tiempo real. Esto último es especialmente importante en un ensayo clínico con un fármaco en investigación, donde la monitorización es necesaria para garantizar la seguridad, cumplir con requerimientos normativos y generar evidencia científica de calidad.
4. Sin embargo, existen barreras que dificultan el uso de estos dispositivos en la práctica diaria como fallos en el software o problemas de conexión, que objetivan la necesidad de mejorar los sistemas electrónicos de recogida de datos.

Tabla 1. Estudio del registro de datos de los pacientes de ensayos intervencionales

Código paciente	Edad	Tipo de TTO SC (1)/ IV (2)	Registra cuidador (1) / paciente (2)	App (1) /Móvil (2)	Registro > 80% de las dosis en el último mes: SI (1) / NO (2)	% Adherencia	Problemas de Registro: SI (1) / NO (2)	Tipo de problema: App/móvil (1)/ Problemas emocionales/personales (2)
1	44	1	2	2	1	100	2	NA
2	36	1	2	2	2	50	2	NA
3	2	1	1	2	1	100	2	NA
4	2	1	1	2	1	100	1	1
5	49	1	2	2	1	100	2	NA
6	33	1	2	1	2	63	2	NA
7	17	1	2	1	2	0	1	1
8	17	1	2	1	2	0	1	2
9	36	1	2	2	1	100	2	NA
10	6	1	1	1	1	100	1	1
11	39	1	2	1	1	100	2	NA
12	34	1	2	1	1	100	2	NA
13	38	1	2	1	1	100	2	NA
14	30	1	2	1	1	100	2	NA
15	8	1	1	2	1	100	2	NA
16	42	2	2	2	1	100	2	NA
17	39	2	2	2	1	100	2	NA
18	41	2	2	2	1	100	1	1
19	39	2	2	2	2	0	1	2
20	10	2	1	2	1	100	2	NA
21	14	2	1	2	1	100	2	NA
22	11	2	1	2	1	100	2	NA
23	15	1	2	1	2	0	1	1
24	36	1	2	1	1	100	1	1
25	46	1	2	1	2	50	1	1
26	28	1	2	1	1	100	1	1
27	23	1	2	1	2	0	1	1
28	37	1	2	1	1	100	2	NA

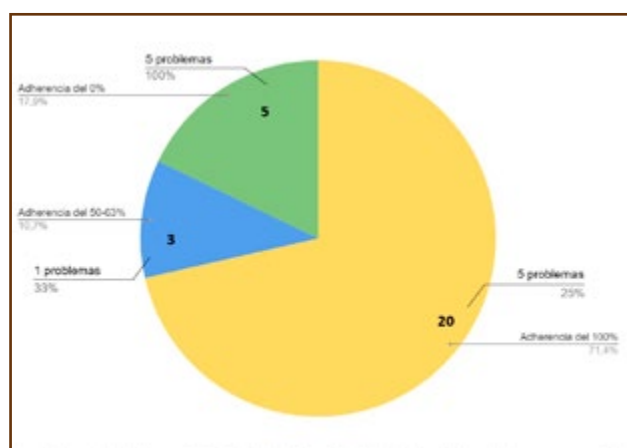


Fig. 1. Porcentaje de adherencia al registro de los formularios electrónicos de 28 pacientes en ensayos clínicos intervencionales de la Unidad de Trombosis y Hemostasia del Hospital Universitario La Paz en mayo de 2023. De los 20 pacientes que presentaban una adherencia del 100 %, 5 de ellos presentaron problemas a la hora de registrar los datos; de los 5 pacientes que tenían un 0 % de adherencia, los 5 tuvieron problemas; y de los 3 pacientes que presentaban 50 % y 63 % a la hora de registrar los datos; de adherencia, 1 paciente tuvo problemas.

CO-226. Experiencia en el desarrollo e implantación de un comité clínico de coagulopatías congénitas en un hospital terciario

Olga Benítez Hidalgo; Juan Carlos Juárez Giménez; Eva Álvarez Martínez; Marti Plomer Sánchez; José Bernabeu García; Paula Suazes Díez; Vicente Cortina Giner; Judith Sánchez Raya; Joan Minguell Monart; Mercedes Gironella Mesa

Hospital Universitari Vall d’Hebron. Barcelona

Introducción: El escenario actual de la atención integral del paciente con coagulopatía congénita, en general, incluye una visión multidisciplinar de la patología y un manejo terapéutico complejo debido a las diferentes novedades terapéuticas. En este sentido, versan las últimas guías de la World Federation of Hemophilia.

Objetivo: Describir la implantación de un Comité Clínico de Coagulopatías Congénitas (CCC) en un Hospital terciario. Analizar su actividad tras puesta en marcha.

Material: En junio de 2022, se solicitó a la dirección de calidad del Hospital la constitución y aprobación del CCC bajo la coordinación de un hematólogo especialista en el área de coagulopatías congénitas.

Resultados: Se constituyó el CCC multidisciplinar formado por las siguientes especialistas: 2 hematólogos clínicos, 1 enfermera especializada, 1 especialista en laboratorio de hemostasia especial, 2 traumatólogos, 2 rehabilitadores, 1 médico especialista en enfermedades infecciosas y 1 farmacéutico especialista. Se establecieron como objetivos mejorar la eficiencia de los tratamientos como la calidad asistencial. Se establecieron las siguientes funciones: Discusión multidisciplinar de casos clínicos de forma transversal, diagnóstico y seguimiento del paciente, diagnóstico y seguimiento de las complicaciones articulares, optimización del tratamiento médico y quirúrgico y optimización y aumento de la eficiencia del tanto del tratamiento farmacológico. Se acordaron reuniones mensuales de dos horas, estableciéndose actas con las decisiones clínicas y terapéuticas por paciente discutido y anotando las decisiones en la historia clínica digital bajo la firma del CCC. Tras un año de implantación se evaluaron 53 pacientes (38 Hemofilia A, 9 Hemofilia B, 4 Enfermedad de von Willebrand, 1 Déficit grave de plasminogeno). Cuarenta y tres (81.13 %) eran pacientes graves o moderados. 12 (22.64 %) pacientes de edad pediátrica (< 16 años). Se derivaron 19 interconsultas específicas a algunos de los miembros del comité, acordándose procedimientos invasivos como infiltraciones o cirugías. Se avaloraron 29 cambios de tratamiento, incluidas terapias dentro de ensayo clínico.

Conclusiones: La implantación de un CCC avalado por la dirección del hospital ha permitido la discusión y toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas de forma multidisciplinar y coordinada en pacientes con coagulopatías congénitas. Los comités clínicos permiten la discusión sincrónica entre todos los especialistas implicados en la atención integral, evitando retrasos en la toma de decisiones y favoreciendo la calidad asistencial.

CO-227. Evaluación de la hemostasia global y la respuesta al tratamiento en la enfermedad de Von Willebrand mediante el análisis de formación de trombos en cámara de flujo

Elena G. Arias-Salgado¹; Paula Acuña¹; Elena Monzón Manzano¹; Mónica Martín Salces¹; Isabel Rivas Pollmar¹; Eduardo García Pérez²; Pablo Albasanz García¹; Mari Carmen García Martínez²; Nora V. Butta¹; Víctor Jiménez Yuste¹; María Teresa Álvarez Román¹

¹Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid. ²Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: El factor Von Willebrand (VW) logra sus funciones hemostáticas mediante la unión tanto a las plaquetas como al FVIII, y se ve afectado por el cizallamiento del flujo sanguíneo.

Objetivo: Nuestro objetivo fue evaluar el estado hemostático y la respuesta a tratamientos en la enfermedad de VW (EVW) utilizando T-TAS[®], un analizador de la formación de trombos en condiciones de flujo que permite evaluar tanto la hemostasia primaria como la secundaria en una situación más cercana a las condiciones *in vivo*.

Material: Se analizó sangre de pacientes con EVW tipo 1 ($n = 3$), tipo 2A ($n = 2$) y tipo 3 ($n = 5$, uno de ellos con 0.9UB de anticuerpos inhibidores), antes y después del tratamiento con DDVAP o con derivados plasmáticos pdVWF/FVIII. Se evaluó también el efecto de la administración *ex vivo* de 100,150 y 300 U/dl de pdVWF/FVIII (Fanhdi[®], Grifols). La formación de trombos dependiente de la coagulación o de las plaquetas se evaluó utilizando chips recubiertos de colágeno/factor tisular (chip AR) o solo colágeno (chip PL), según los protocolos estandarizados del T-TAS. Se obtuvo el tiempo de oclusión y el área bajo la curva de la presión del flujo (AUC). También se analizaron el número de plaquetas, niveles de fibrinógeno, tiempo de protombina (TP), tiempo de cefalina, ratio del tiempo de cefalina, FVW antigénico (FVW:Ag), actividad del FVW (FVW:GPIbR) y del FVIII (FVIII:C).

Resultados: Todas las muestras de pacientes de EVW analizadas, incluidos los tipo-1 mostraron una coagulación (AR_AUC) y una función plaquetaria (PL_AUC) deficiente antes del tratamiento (Tabla 1, ver página siguiente). Los EVW tipo 1 respondieron a DDVAP mostrando la normalización de los niveles de VWF:Ag, VWF:RCo y AUC. El tratamiento con pdFVW/FVIII aumentó los niveles de VWF:GPIbR (< 5 % antes/ > 74 % después del tratamiento) en todos los casos pero no llega a normalizar, aumentando en menor medida los parámetros de AUC (Tabla 1). Se observó una alta correlación ($r > 0.8$) entre los niveles de VWF y FVIII:C con los valores AUC obtenidos tanto antes como después del tratamiento. La administración *ex vivo* de concentraciones crecientes de Fanhdi[®] mejoró la formación de trombos dependientes de coagulación (AR_AUC) y plaquetas (PL_AUC) normalizándose los valores de AUC con la dosis más alta ensayada (300U/dl) en todos los casos a excepción de la muestra de EVW-tipo 3 con inhibidor (Fig. 1).

Conclusiones: El análisis personalizado del efecto del tratamiento en la EVW utilizando un sistema T-TAS[®] podría ser una metodología fiable para monitorizar la respuesta a DDVAP y la dosis óptima de concentrados pdVWF/FVIII en la EVW permitiendo así una mejor prevención de hemorragias o eventos trombóticos en estos pacientes.

Financiación: Grifols y Zacos.

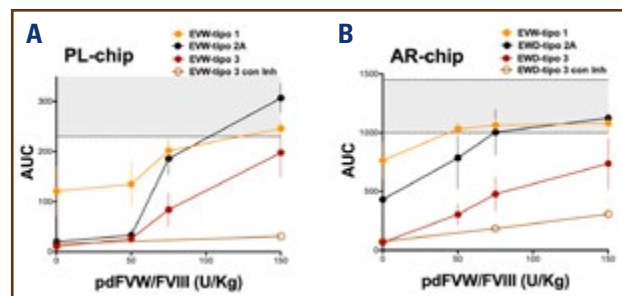


Fig. 1. Valores de AUC obtenidos con el sistema T-TAS[®] utilizando (A) chips-PL o (B) chips-AR en pacientes con EVW tipo-1, -2A y -3, uno de ellos con inhibidor, antes o después de la administración *ex vivo* de dosis crecientes de pdVWF/FVIII (Fanhdi[®], Grifols) (equivalentes a 50, 75 y 150 U/kg). La zona gris representa el intervalo de referencia obtenido a partir de controles sanos.

Tabla 1.

Paciente	Tipo EVW	Tratamiento	Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$) [150-370]	Fibrinogeno (mg/dl) [150-450]	TP (s)	Tiempo cefalina (s)	Ratio Tiempo cefalina [0.8-1.2]	Muestra	FVIII:C (U/dl)	FVW:Ag (U/dl)	FVW:GPIbR (U/dl)	PL-chip AUC [<260]	AR-chip AUC [1050-1550]
# 1	Tipo 1	Desmopresina (DDVAP [®])	412	272	10.4	28.8	1.08	Pre-trat.	86.5	56.7	40.7	86.7	529.8
								Post-trat.	215.6	119.8	111.1	355.8	1046
# 2	Tipo 1	Desmopresina (DDVAP [®])	323	258	11.2	32.9	1.22	Pre-trat.	73.3	47.9	44.9	161.3	1064.2
								Post-trat.	258.7	143.5	147.7	414.3	1222.7
# 3	Tipo 1	A demanda pdFVW/FVIII (HaemateP [®])(35U/Kg)	192	399	10.3	29.3	1.1	Pre-trat.	103.4	61	61.8	215.5	695.1
								Post-trat.	165.6	167.4	141.6	241.3	847.3
# 4	Tipo 2A	A demanda pdFVW/FVIII (Fanhdi [®])(25U/Kg)	310	350	12.6	33.6	1.25	Pre-trat.	36	38.6	8.2	20.9	133.4
								Post-trat.	144	150.6	89.6	36.9	674.9
# 5	Tipo 2A	Profilaxis pdFVW/FVIII (Willate [®])(25U/Kg)	419	514	10.5	31.4	1.16	Pre-trat.	51.5	31.5	18.4	20.2	728.4
								Post-trat.	199.2	114.7	105	146.3	1085.4
# 6	Tipo 3	Profilaxis pdFVW/FVIII (Fanhdi [®]) (40U/Kg)	268	205	11.3	36.8	1.38	Pre-trat.	21.5	8.3	3.4	14	52.3
								Post-trat.	129.4	154.7	118.6	29	101.1
# 7	Tipo 3	Profilaxis pdFVW/FVIII (Willate [®]) (40U/Kg)	232	406	10.7	38.5	1.43	Pre-trat.	32.9	7.7	4.1	16.5	83.8
								Post-trat.	115	86	74.8	35	177.7
# 8	Tipo 3	Profilaxis pdFVW/FVIII (HaemateP [®]) (40U/Kg)	203	280	12.4	50.4	1.92	Pre-trat.	1.2	0.9	0.2	1.9	62.8
								Post-trat.	82.3	86	87.9	12.3	101.3
# 9	Tipo 3	Profilaxis pdFVW/FVIII (Fanhdi [®]) (40U/Kg)	178	218	10.6	58.9	2.18	Pre-trat.	0.2	0	0	9.4	61.8
								Post-trat.	6.8	33.9	74.4	11.7	67.6
# 10	Tipo 3 con Inhibidor (0.9 BU)	Sin tratamiento	303	362	12.1	57.5	2.15	Pre-trat.	0	0	0	15.8	74.6
								Post-trat.				nd	nd

CO-228. Albutrepenonacog alfa (rIX-FP) en la práctica clínica real de España. Diseño del Estudio IDELIA-B y resultados INTERIM

María Teresa Álvarez Román¹; Luis Javier García Frade²; Elena María Fernández Fontecha²; Manuel Rodríguez López³; María Paz Martínez Badás⁴; Ramiro Núñez⁵; Nuria Fernández-Mosterín⁶; Olga Benítez-Hidalgo⁷; Eva Vicente Pascual⁸; Ana Marco⁹; Cristina Sierra Aisa¹⁰; Inmaculada Soto Ortega¹¹; Bolívar Díaz Jordán¹²; Francisco López Jaime¹³; Patricia Martínez San Antonio¹⁴; José Aznar Salattii¹⁴; Víctor Jiménez Yuste¹

¹Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. ³Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. ⁴Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. ⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁶Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁷Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ⁸Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. ⁹Hospital General de Alicante. Alicante. ¹⁰Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia. ¹¹Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ¹²Hospital General de Valdepeñas. Valdepeñas, Ciudad Real. ¹³Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga. ¹⁴CSL Behring

Introducción: La proteína de fusión del factor IX recombinante con la albúmina (rIX-FP) es un FIX de vida media extendida que ha demostrado su eficacia en intervalos de dosificación prolongados para la profilaxis en todas las edades, proporcionando un beneficio terapéutico a los pacientes.

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia de rIX-FP para prevenir y tratar todo tipo de hemorragias, así como la frecuencia de infusión, la posología asociada y el consumo durante la práctica clínica habitual en España.

Materiales: Estudio ambispectivo, multicéntrico, no intervencionista, post-autorización, que recopilará datos de pacientes con hemofilia B tratados con rIX-FP. Se divide en dos fases diferenciadas para la recogida de datos. La primera fase consiste en la extracción de datos retrospectiva de las historias clínicas. Se recogieron datos del tratamiento con FIX antes del cambio y datos del período desde la primera infusión con rIX-FP hasta la entrada en el estudio. En la segunda fase se recogen datos del tratamiento con rIX-FP durante 24 meses (Fig. 1, ver en página siguiente). Este estudio se realiza en los Servicios de Hematología de 13 hospitales españoles. Todos los pacientes incluidos (de cualquier edad y con cualquier diagnóstico de hemofilia B) tratados con rIX-FP desde mayo de 2022 hasta mayo de 2023, son elegibles para el estudio. Todos ellos dieron su consentimiento informado por escrito y cumplieron con todos los criterios de selección establecidos en el protocolo. El estudio fue previamente aprobado por los Comités de Ética competentes. Se protocolizó y planeó un análisis intermedio para marzo de 2023. En este documento, se muestra un análisis descriptivo de datos retrospectivos.

Resultados: Este análisis intermedio presenta datos de 33 pacientes varones (edad media $24,4 \pm 21$), el 42,4 % < 12 años y el 57,6 % ≥ 12 años. El 72,7 % de los pacientes tenían hemofilia B severa y el 27,3 % no severa. De estos pacientes, 31 fueron tra-

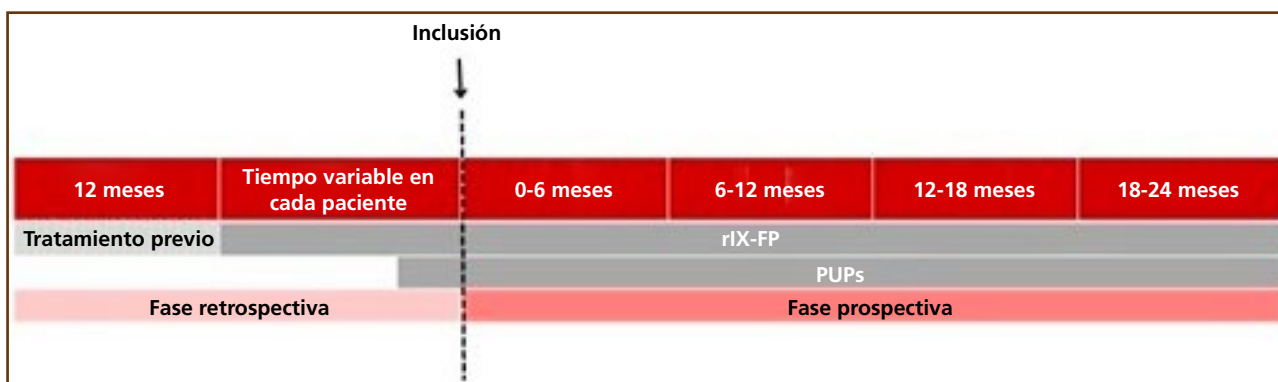


Fig. 1. Diseño del estudio.

tados previamente con terapia FIX-SHL (factor IX recombinante de vida media estándar) y de ellos, el 87,1 % en profilaxis. Se reclutaron dos pacientes no tratados previamente. En la visita inicial, la frecuencia de infusión disminuyó, de infusiones dos veces por semana o más frecuente en el 82,6 % de los pacientes con el tratamiento anterior, a pautas de menos de una vez por semana en el 59,0 % de los pacientes con rIX-FP (Fig. 2). En el momento de la inclusión, el 55,2 % de pacientes realizaban actividad física y el 25,9 % presentaron una articulación diana. No se identificaron problemas de seguridad en la fase retrospectiva y ningún paciente desarrolló inhibidores después de cambiar a rIX-FP.

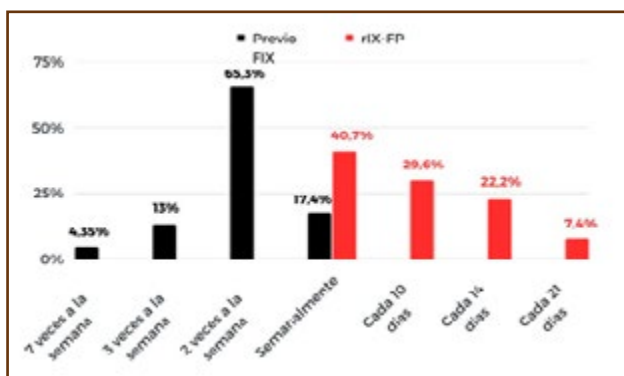


Fig. 2. Frecuencia de infusión de pacientes en profilaxis con el tratamiento previo y con rIX-FP.

Conclusiones: En este escenario de práctica clínica real, aproximadamente el 87 % de los pacientes que reciben rIX-FP son tratados con esquemas de profilaxis con pautas de infusión semanal o más extendidas, siendo una población activa (en el 55,2 % de pacientes) y/o con una articulación diana en el 25,9 % pacientes. No hubo problemas de seguridad con rIX-FP en el estudio.

Declaración de conflicto de interés: Estudio patrocinado por CSL Behring. MTAR ha recibido honorarios por conferencias o consultoría, o fondos para investigación de Takeda, Bayer, CSL Behring, Grifols, Novo Nordisk, Sobi, Octapharma, Roche, Amgen, Novartis y Pfizer; LJGF no declara ningún conflicto de interés; EMF no declara ningún conflicto de interés; MR ha par-

icipado remuneradamente como ponente en reuniones científicas de Takeda®, CSL Behring®, Pfizer®, Octapharma®, Novonordisk®, Sobi® y ROCHE, así como en Advisory Boards para Octapharma, Roche y Pfizer; MPMB ha recibido honorarios por conferencias o ponencias de CSL Behring, Novo Nordisk y Bristol Myers Squibb; RN declara honorarios personales o servicios de consultoría para Novo Nordisk, Takeda, Pfizer, Bayer, Sobi, Roche, Octapharma y CSL Behring; NFM no declara ningún conflicto de interés; OBH ha participado como consultor, ponente o ha recibido subvenciones médicas de Bayer, CSL Behring, Pfizer, Sobi, Roche, Novonordisk, Octapharma y Takeda; EV no declara ningún conflicto de interés; AM no declara ningún conflicto de interés; CR ha participado como ponente en reuniones científicas de Sobi, Takeda, Pfizer, CSL-Behring, Roche, Novonordisk y en Advisory Boards de Sobi, Takeda, Pfizer, Roche, Novonordisk, CSL-Behring, IS ha realizado actividades docentes y de asesoría científica en colaboración con Sobi, CSL Behring, Novo Nordisk, Takeda, Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Squibb-Myers; Leo Pharma, Daiichi Sankyo, Sanofi entre otros; B.L. Diaz-Jordan declara honorarios por conferencias o fondos para investigación de CSL Behring, Takeda, NovoNordisk, Roche, Daiichi-Sankyo, Sobi, Fresenius, Leo Pharma, Abbvie, Janssen; JLJ declara honorarios como ponente o participación en consejos asesores para Amgen, Bayer, CSL Behring, Leo Pharma, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Rovi, Sobi y Takeda; VJ-Y has received honoraria for consulting from Takeda, Bayer, BioMarin Pharmaceutical, CSL Behring, Grifols, NovoNordisk, Sobi, Sanofi, Spark Therapeutics, Roche, Octapharma, and Pfizer, and funds for research from Takeda, Bayer, Grifols, NovoNordisk and Roche.

CO-229. Análisis en vida real del switch de factores FVIII de vida media estándar a efmoctocog-alfa

Juan Eduardo Megías Vericat; Santiago Bonanad Boix; Saturnino Haya Guaita; Ana Rosa Cid Haro; Pau Bosch Ferrando; María Remedios Marqués Miñana; Emilio Monte Boquet; José Luis Poveda Andrés

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: Los factores VIII (FVIII) de semivida extendida (EHL) han mostrado en los ensayos clínicos mejoras de al menos 1,3 veces la semivida plasmática ($t_{1/2}$) y 1,25 veces el área bajo la curva (AUC) respecto a los FVIII estándar (SHL).

Objetivo: Analizar el *switch* guiado por farmacocinética (PK) de SHL a efmoctocog-alfa en pacientes con hemofilia A (HA).

Material: Estudio unicéntrico comparativo, cruzado, prospectivo, multidisciplinar que analiza las diferencias PK y clínicas tras el cambio de factores SHL a efmoctocog-alfa (rFVIII-Fc) en pacientes con HA grave/moderada en profilaxis. Se ha empleado el PopPK WAPPS-Hemo® con 2-3 muestras para realizar un perfil PK individualizado de los valores de FVIII. Los parámetros PK y clínicos analizados son: $t_{1/2}$, AUC, nivel pico (NP), nivel valle a las 24, 48 y/o 72 h (NV24/NV48/NV72) y tiempo para alcanzar niveles de FVIII del 5 %, 2 % y 1 % (T5 %/T2 %/T1 %), ratio $t_{1/2}$, ratio AUC, nº dosis semanales, dosis/kg/semana, tasa anual de sangrados totales (ABR) y articulares (AJBR), % pacientes cero sangrados, "Haemophilia Joint Health Score" (HJHS) y articulaciones diana. Para comparar las variables entre ambos periodos empleamos el test de Kruskal-Wallis (SPSS®). Los resultados se expresaron con la mediana y el rango o rango intercuartílico (RIC).

Resultados: Se han analizado 27 pacientes, 22 con HA grave y 5 HA moderada, con mediana de edad de 18,2 años (RIC: 9-42), 20 pacientes ≥ 12 años y 7 < 12 años. Se redujo la frecuencia de dosis [3,0 (RIC: 3,0-3,5) vs 2,0 (RIC: 2,0-2,3); $p < 0,0001$] y la dosis/kg/semana [83,0 (RIC: 63,0-108,7) vs 64,5 (RIC: 44,8-86,2) UI/kg/semana; $p < 0,0001$]. Las medianas de reducción fueron 33,3 % en frecuencia (RIC: 14,3-33,3 %) y 29,6 % en dosis/kg/semana (RIC: 12,0-33,3 %), evitando 52 infusiones/paciente/año (RIC: 26,0-52,0). Mejoraron significativamente ($p < 0,0001$) todos los parámetros PK (mediana y RIC): $t_{1/2}$ [10,5 (8,5-14,8) vs 15,0 (13,0-21,5) h]; AUC [7831 (6505-9437) vs 12495 (10599-16383)]; NV24 [10,9 (8,3-13,9) vs 21,3 (18,3-29,1)]; NV48 [3,0 (1,8-4,8) vs 7,5 (5,3-11,6)]; NV72 [1,3 (0,7-1,3) vs 3,1 (2,0-5,7)]; T5 % [37,8 (30,0-47,0) vs 57,8 (49,3-76,0)]; T2 % [53,5 (42,8-72,5) vs 82,0 (70,3-103,0)]; T1 % [75,5 (58,5-96,1) vs 101,9 (92,2-136,6)]. No se observaron diferencias en el NP [69,0 (55,0-89,0) vs 75,5 (71,8-87,0); $p: 0,128$]; tras el *switch* a rFVIII-Fc se obtuvieron medianas en los ratios $t_{1/2}$ y AUC de 1,4 (RIC: 1,3-1,7) y 1,6 (RIC = 1,3-1,9), menor ABR [4,0 (1,0-5,0) vs 1,0 (0,0-2,0); $p: 0,023$] y AJBR [1,0 (0,0-4,0) vs 0,0 (0,0-1,0); $p: 0,011$], y mayor %pacientes con ceros sangrados totales (11,1 % vs. 44,4 %) y articulares (29,6 % vs. 66,7 %). Respecto a la salud articular, se obtuvo una reducción en el HJHS [2,0 (1,0-29,0) vs 2,0 (0,0-27,0); $p: 0,001$] y 7 de los 8 pacientes con articulaciones diana las resolvieron tras el cambio. Los ratios $t_{1/2}$ y AUC fueron 1,4 (RIC: 1,3-1,6) y 1,6 (RIC: 1,4-2,0) en ≥ 12 años, 1,3 (RIC: 1,0-2,1) y 1,6 (RIC: 1,2-2,0) en < 12 años tratados con rFVIII-Fc (único EHL aprobado en pediatría).

Conclusiones: rFVIII-Fc ha demostrado mejorar significativamente PK y la salud articular, así como reducir ABR, AJBR, frecuencia semanal y dosis/kg/semana. Se cumplen las mejoras en los ratios de $t_{1/2}$ y AUC definidas. El *switch* PK-guiado permite individualizar la profilaxis, mejorando la eficacia y reduciendo el consumo.

Agradecimiento: Estudio financiado por laboratorios Sobi®.

CO-230. Experiencia de vida real en el tratamiento de hemofilia A y B en Portugal: resultados de 6 centros

Eugénia Cruz¹; Cristina Catarino²; Madalena Calheiros³; Sara Batalha⁴; Susana Fernandes⁵; Paula Kjollerstrom⁴; Fátima Rodrigues⁴; Artur Pereira²; Manuela Lopes⁵; Maria Coutinho¹; Carlos Calaza³; Raquel Maia⁴; Jorge Tomaz⁶; Sara Morais¹; Ramón Salvado⁶

¹Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Porto, Portugal. ²Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas. Serviço de Imunohemoterapia. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Lisboa, Portugal ³Serviço de Imunohemoterapia. Hospital de Braga. Braga, Portugal. ⁴Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas. Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central. Lisboa, Portugal. ⁵Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas. Serviço de Imunohemoterapia. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto, Portugal. ⁶Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas. Serviço de Imunohemoterapia. Hospital Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal

Introducción: En los últimos años, el paradigma de la terapéutica substitutiva en hemofilia evolucionó significativamente debido a la sustitución de productos de vida media estándar (SHL) por productos de vida media prolongada (EHL) y a la introducción de las terapéuticas no substitutivas (NS). Los productos EHL se introdujeron en Portugal en 2018 para la hemofilia A (HA) y en 2019 para la hemofilia B (HB). Emicizumab fue aprobado para HA con inhibidores en 2018 y más recientemente para HA sin inhibidores (en 2021). Otras terapias NS, como concizumab, están disponibles en ensayos clínicos. Los datos reales sobre cómo se están utilizando estos productos en nuestro país, actualmente son limitados.

Objetivo: Analizar cómo han sido tratadas las personas con hemofilia A (PcHA) y con hemofilia B (PcHB) en Portugal en el año 2022.

Material: Evaluación retrospectiva del tratamiento para HA y HB, en 5 Centros de Tratamiento Integral de la Hemofilia (CTIH) y un Centro de Tratamiento de la Hemofilia (CTH). Los datos recogidos incluyeron la caracterización de los PcH, la gravedad de la enfermedad, la proporción de PcH en profilaxis y el impacto de las nuevas terapéuticas en el tratamiento de la hemofilia.

Resultados: De las 628 PcHA analizadas, 42 % ($n = 265$) eran graves, 12 % ($n = 76$) moderadas y 46 % ($n = 287$) leves. Todos varones excepto una mujer con HA grave. Los adultos con HA eran 74 %. Como era de esperar, la gran mayoría de las PcHA graves estaban en profilaxis (94 %, $n = 249$), pero también 23,7 % ($n = 18$) de las moderadas y 0,7 % ($n = 1$) de las leves. Presentaban inhibidores 31 de las PcHA grave (11,7 %), 3 de las PcHA moderada y 1 con HA leve. En cuanto a las personas con hemofilia tratadas ($n = 421$), el tipo de productos utilizados fue, en la hemofilia grave, 74 % EHL, 13,7 % SHL y 12,2 % emicizumab; en la moderada, 46,3 % EHL y 53,7 % SHL; en la leve, dos tercios (67,6 %) EHL y el resto SHL (31,4 %). El análisis de la cantidad anual de FVIII por PcHA grave mostró un consumo medio de menos 40 % con EHL en comparación con el consumo medio con SHL (166400 UI de EHL-FVIII/PcHA grave y 279625 UI de SHL-FVIII/PcHA grave). Con relación a la HB, analizamos 163 PcHB, todos varones, 82 % adultos. En cuanto a la grave-

dad de la enfermedad, 25 % (n = 41) eran graves, 46 % (n = 75) moderados y 29 % (n = 47) leves. En relación con el tratamiento profiláctico, era realizado por el 95 % de PcHB grave y en una pequeña proporción de las otras severidades (8 % en HB moderada y 2 % en HB leve). Entre los pacientes tratados (n = 92), la mayoría de las PcHB grave recibieron productos EHL (63 %), 56,8 % en la HB moderada y 44,4 % en la HB leve. Además, 2 PcHB grave recibieron concizumab. El análisis del consumo anual de FIX por PcHB grave, mostró un consumo medio de menos 67 % con EHL, en comparación con el consumo medio con SHL (46100 UI de EHL-FIX/PcHB grave y 139000 UI de SHL-FIX/PcHB grave).

Conclusiones: En 2022, en Portugal, para el tratamiento de la HA y B graves, se utilizaron fundamentalmente factores EHL, lo que ha llevado a un menor consumo de factores. Estos resultados proporcionan, apenas, una instantánea de la tendencia portuguesa, en vida real, y podrían utilizarse como referencia para comparar con las directrices de otros países y con nuestra evolución a lo largo del tiempo.

CO-231. florio® HAEMO: evaluación de la utilidad clínica de un dispositivo digital para el control y seguimiento de la hemofilia

Inmaculada Soto Ortega¹; Santiago Bonanad Boix²; Rubén Berrueco Moreno³; María Teresa Álvarez Román⁴; Sara García Barcenilla⁴; Antonio Palomero Massanet⁵; Juan Eduardo Megías Vericat²

¹Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ²Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ³Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ⁴Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁵Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca

Introducción: florio® HAEMO es un dispositivo médico digital con marcado CE para la monitorización y seguimiento de la terapia en personas con hemofilia (PcH) A o B en profilaxis con cualquier concentrado de factor sustitutivo, y cuya farmacocinética haya sido previamente establecida. Consiste en una aplicación móvil (app florio Haemo) para las PcH o sus cuidadores y un panel de control web (*dashboard*) para profesionales sanitarios.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es describir la utilidad de este dispositivo en la práctica clínica habitual a través de la evaluación de casos clínicos reales.

Material: Entre septiembre de 2021 y diciembre de 2022 tuvieron lugar reuniones de consenso con 7 expertos en hemofilia en las que se recopilaron y analizaron casos clínicos reales de pacientes que habían utilizado florio HAEMO. Los expertos evaluaron los beneficios tanto para los profesionales sanitarios como para las PcH o sus cuidadores del adecuado reporte en florio HAEMO y las desventajas en caso de que los datos, ya sea recopilados por florio HAEMO u otra aplicación o diario, no estuvieran disponibles para los profesionales sanitarios o para los usuarios de la app.

Resultados: Tras la evaluación de 21 casos clínicos, el comité de expertos identificó beneficios para los profesionales (Tabla 1) y para las PcH o sus cuidadores (Tabla 2) derivados del correcto reporte en florio HAEMO. El comité de expertos también identificó algunas desventajas para los profesionales de la

salud y para las personas con hemofilia o sus cuidadores como resultado del uso inadecuado del dispositivo, tales como la falta de conocimiento sobre la adherencia y parámetros clínicos relevantes, y la incapacidad de tomar las decisiones más apropiadas, lo que podría llevar a una monitorización subóptima de las dosis del tratamiento, los regímenes, etc.

Tabla 1. Beneficios para profesionales sanitarios de que las PcH o sus cuidadores reporten en florio® HAEMO de forma asidua y adecuada

Beneficios del reporte adecuado
Monitorización de la adherencia al tratamiento, eficacia, seguridad, stock, consumo, actividad física, dolor y calidad de vida de los individuos con hemofilia
Información precisa y en tiempo real, que permite la identificación de fortalezas y debilidades del plan terapéutico
Monitorización individualizada, que permite el tratamiento y toma de decisiones personalizadas en relación a cambios de dosis, pautas o intervenciones
Obtención de datos de vida real fiables
Asesoramiento en los cuidados del paciente, sin incrementar la carga sanitaria
Método indirecto de identificación de pacientes con buena adherencia y aquellos comprometidos con el manejo de su patología
Posibilidad de involucrar otros especialistas, potenciando el trabajo de equipos multidisciplinares

Tabla 2. Beneficios para PcH o sus cuidadores de reportar en florio® HAEMO de forma asidua y adecuada

Beneficios del reporte adecuado
Acceso en tiempo real a información personalizada (estimación de niveles de factor, stock, sangrados, dolor, etc.)
Adecuación de su estilo de vida y su actividad física a su nivel estimado de factor plasmático, aportando tranquilidad
Aumento de confianza en el tratamiento y en el seguimiento del equipo médico, incrementando la adherencia al tratamiento
Posibilidad de beneficiarse de intervenciones rápidas por parte del equipo médico que mejoren su terapia
Mayor conocimiento de su patología, poniendo sus síntomas en contexto con su nivel estimado de factor. Mayor auto-conocimiento y mayor auto-control
Empoderamiento para tomar decisiones de auto-modificación de dosis frente a eventos de riesgo (basadas en recomendaciones previas facilitadas por el profesional sanitario)
El equipo médico tiene acceso a material gráfico intuitivo que puede compartir con cada paciente para mejorar su conocimiento de la patología

Conclusiones: Este consenso resalta la utilidad de florio HAEMO en la práctica clínica habitual en pacientes con hemofilia. El reporte adecuado en florio HAEMO proporciona a los profesionales de la salud información en tiempo real, lo que permite una terapia personalizada y una toma de decisiones eficiente. Las Pch o los cuidadores se benefician de una mejor adherencia al tratamiento, acceso a intervenciones oportunas y una mayor conciencia de la enfermedad. Para abordar las desventajas relacionadas con el reporte inadecuado en florio HAEMO, la educación, el apoyo y las mejoras tecnológicas son esenciales. En general, florio HAEMO ofrece un potencial sustancial para optimizar el manejo de la hemofilia y mejorar los resultados de los pacientes.

CONCEPTOS BÁSICOS EN HEMOSTASIA

CO-232. Búsqueda de nuevas rutas moleculares implicadas en NETosis

L. Zapata Martínez¹; I. López-Sánchez¹; P.J. Guijarro-Carrillo¹; C. Molina-López²; P. Garrido-Rodríguez¹; S. Águila¹; A. M. de los Reyes-García¹; N. García-Barberá¹; S. Carrillo-Tornel¹; M. L. Lozano¹; P. Pelegrín²; R. González-Conejero¹; C. Martínez¹

¹Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. Murcia. ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. IMIB Pascual Parrilla. Murcia

Introducción: Los neutrófilos constituyen la primera barrera de defensa del sistema inmunitario innato, protegiendo al organismo de infecciones mediante el empleo de diversas estrategias como las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), redes formadas por DNA y diversas proteasas bactericidas. La NETosis puede desencadenar la activación del sistema hemostático en un proceso llamado inmutrombosis. En este contexto, nuestro grupo demostró por primera vez que el miR-146a está implicado en la regulación de la formación de NET. Sin embargo no se conocen los mecanismos y rutas moleculares regulados por este miRNA en NETosis.

Objetivo: Caracterizar potenciales mecanismos moleculares implicados en la regulación de la NETosis por miR-146a.

Material: Las dianas de miR-146a implicadas en NETosis se evaluaron en neutrófilos de médula ósea de ratones WT y deficientes en miR-146a. Para ello, los neutrófilos se purificaron por inmunoselección negativa. El RNA se extrajo con Trizol y se realizaron un array (Clariom D) y un RNA-seq (Illumina) con muestras independientes. Los niveles de expresión de IL-1b en los sobrenadantes de neutrófilos activados con LPS o LPS+ATP se midieron por ELISA con el kit *IL-1 beta Mouse Uncoated ELISA Kit with Plates* (ThermoScientific).

Resultados: El análisis de los resultados de transcriptómica mostró la sobre-expresión de 3 genes en neutrófilos miR-146a^{-/-} en comparación con WT (*Pttg1*, *Sf1a1* y *Nat8f4*). En particular, *Pttg1* es una proteína implicada en la reparación de DNA (des-

regulada en diferentes tipos de tumores). De forma interesante, se ha mostrado que la inhibición de la reparación de DNA reduce la NETosis *ex vivo*. Por otra parte, *Nat8f4* está involucrada en la acetilación de histonas, proceso relevante en el mecanismo de formación de NET junto con la citrulinación de H3 y H4. El análisis *in silico* mostró que ninguno de estos tres genes tenía potencial para ser regulado directamente por miR-146a. El análisis del RNA-seq mostró la sobreexpresión de *Gsdmd* en neutrófilos miR-146a^{-/-} en comparación con WT (fold change = 0,82). Dado el papel de la gasdermina D en NETosis a través de la activación del inflammasoma Nlrp3, medimos esta activación en neutrófilos. NLRP3 necesita de un segundo estímulo para activar la secreción de IL-1β. Los resultados mostraron una mayor liberación de IL-1b tras estimulación con LPS+ATP en neutrófilos miR-146a^{-/-} en comparación con WT (200 vs 500 pg/mL, *p* < 0,01). La activación solamente con LPS también mostró mayor secreción de IL-1b en neutrófilos miR-146a^{-/-}.

Conclusiones: La búsqueda de nuevos genes implicados en NETosis a través de miR-146a mostró que la sobreexpresión de *Pttg1* y *Nat8f4* así como la mayor activación del inflammasoma Nlrp3 en neutrófilos miR-146a^{-/-}, podrían explicar en parte la mayor NETosis observada en neutrófilos miR-146a^{-/-}. Experimentos adicionales que demuestren el papel de estos dos genes en el proceso de formación de NET podrían ayudar a entender mejor los mecanismos de NETosis y la búsqueda de nuevas estrategias para disminuir su efecto trombótico en ciertas enfermedades inflamatorias.

CO-233. El sentido de los genes antisentido: identificación mediante secuenciación de tercera generación del genoma hepático y su relevancia en hemostasia

Juan José Rojo Carril; Pedro Garrido López; María Llamas López; Rosa Cifuentes Riquelme; José Padilla; Carlos Bravo Pérez; Belén de la Morena Barrio; Esther Navarro Manzano; Vicente Vicente; María Luisa Lozano; Javier Corral; María Eugenia de la Morena Barrio

Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. CIBERER-ISCIIII. Murcia

Introducción: Los genes codificantes se consideran la parte funcional del genoma pese a representar solo el 2 %. Más del 90 % del genoma humano produce ARN no codificantes, categoría que incluye genes largos no codificantes. Estos producen transcritos > 200 nucleótidos, e incluyen los genes antisentido (AS). La característica de los AS es que se sitúan en la hebra contraria de genes codificantes, y por tanto el ARN que generan, puede ser complementario al de los genes sentido. Esto ha llevado a plantear que podrían ser elementos reguladores, y que su desregulación se asocia a enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes.

Objetivo: Diseccionar los genes AS de manera global y particularmente los relacionados con la hemostasia en el genoma

humano, y caracterizar su expresión en hígado humano, principal órgano secretor de factores de la coagulación.

Material: Los genes AS se identificaron en el genoma humano empleando la versión 106 de Ensembl. El ARN de 15 hígados humanos se secuenció con nanoporos. Flair v1.5.1 se usó para el ensamblado *de novo* y cuantificación. Sqanti v4.1.3 se utilizó para la clasificación de los transcritos. La tasa de expresión se muestra en transcritos por millón (TPM).

Resultados: En el genoma humano mediante Ensembl identificamos 1685 genes AS que se solapan con 1556 genes sentido. Los genes codificantes que tienen genes AS son más grandes (63394 vs 25956 bp, $p < 2.2e-16$), tienen mayor número de elementos repetitivos (107 vs 49; $p < 2.2e-16$) y mayor actividad transcripcional (8 vs. 6; $p < 2.2e-16$) que los genes que no tienen genes AS; Solo 9 genes AS están relacionados con la hemostasia, 2 con factores de la coagulación (*F10-AS1*, *F11-AS1*) y 7 plaquetarios (*GP6-AS1*, *DIAPH1-AS1*; *CDC42-AS1*; *HOXA11-AS1*; *LYST-AS1*; *MECOM-AS1*; *STIMI-AS1*). La secuenciación del ARN hepático humano por nanoporos identificó 185 transcritos (55 no descritos previamente) de 150 genes catalogados como AS con expresión moderada (7.7 TPM; IQR = 4.3), y 1316 transcritos de 807 genes sentido (11.5 TPM; IQR = 10.5). De las 111 parejas sentido-AS que se coexpresaban en hígado, los transcritos sentido tenían mayor expresión que los AS. Además, encontramos 696 genes sentido sin coexpresión de su AS (entre los que se incluyen *F10* y *F11*); y solo 40 genes AS sin coexpresión de su gen sentido. Esta secuenciación permitió identificar 146 transcritos correspondientes a 120 posibles nuevos genes AS (ninguno de la coagulación) que cumplían los requisitos de tener > 200 nucleótidos y complementariedad a un ARN codificante.

Conclusiones: La primera disección sistemática de genes AS del genoma humano muestra que solo 1/10 de los genes codificantes presenta genes AS, aunque el número podría aumentar ya que la secuenciación del ARN por nanoporos del hígado ha identificado 126 posibles nuevos genes AS. Destaca la escasa cantidad de genes AS relacionados con la coagulación, que además no se coexpresan en hígado, hecho que podría justificarse porque la regulación rápida de estos factores no se basa tanto en el control transcripcional como en el postraduccional.

Financiación: P121/00137&PMP21/00052 (ISCIII&UE); 21886/PI/22-Fundación Séneca; IMIB Intramural 2022 & SETH/FETH.

CO-234. Diversidad transcripcional de iPSC y organoides hepáticos: RNA-SEQ y epitranscriptómica mediante nanoporos

P. Garrido Rodríguez¹; M. Llamas López¹; M. E. Chollet Dugarte²; J. Padill Ruiz²; R. Cifuentes Riquelme¹; J. J. Rojo Carrillo¹; M. E. de la Morena Barrio¹; C. Bravo Pérez¹; V. Vicente¹; M. L. Lozano¹; S. Harrison³; G. Sullivan⁴; J. Corral¹; B. de la Morena Barrio¹

¹Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB - Pascual Parrilla. CIBERER – ISCIII. Murcia, España. ²Department of Hematology.

Research Institute of Internal Medicine. Oslo University Hospital. Oslo, Noruega.

³Department of Pediatric Research. Oslo University Hospital. Oslo, Noruega.

⁴Department of Pediatric Research. Department of Immunology. Institute of Clinical Medicine. University of Oslo. Oslo, Noruega

Introducción: La generación de organoides hepáticos derivados de células iPSC (*induced Pluripotent Stem Cells*, células diferenciadas *in vitro*) constituye una plataforma con numerosas ventajas para la obtención y el estudio de hepatocitos humanos sin recurrir a la biopsia hepática. Además, su comparación con la célula de origen (iPSC) permite evaluar los cambios inducidos durante el proceso de diferenciación hepática, tanto en sujetos sanos como en pacientes con diferentes enfermedades.

Objetivo: Evaluar las diferencias transcriptómicas y epitranscriptómicas de iPSC y organoides hepáticos empleando secuenciación de RNA con nanoporos.

Material: Las células iPSC generadas a partir de sangre periférica de un sujeto sano se reprogramaron a organoide hepático durante 24 días empleando un protocolo de diferenciación basado en el uso de pequeñas moléculas (Roman et al., *Front Physiol.* 2023). El RNA de las iPSC y organoides se secuenció con nanoporos (MinION). Las lecturas se alinearon con minimap2 v2.24-r1122. El ensamblado *de novo* y cuantificación del transcriptoma se realizó con bambu v3.0.8 y posterior filtrado con SQANTI3 v5.1. Las modificaciones epitranscriptómicas se evaluaron con m6anet v1.1.1 (modificaciones m6A) y XPORE v2.0 (epitranscriptómica diferencial). Se utilizó como referencia GENCODE v39.

Resultados: Identificamos la expresión de 5614 transcritos, correspondientes a 4718 genes, 245 exclusivos de iPSC, y 184 exclusivos de organoides que incluyen 5 genes hemostáticos (*F10*, *FGA*, *FGB*, *FGG*, *SERPINE1*). Atendiendo a la diversidad transcripcional, identificamos 116 isoformas en organoides e iPSCs no descritas en GENCODE. La proporción de nuevas isoformas fue mayor en iPSC que en organoides (2.02 % vs. 1.90 % respectivamente). No observamos cambios relevantes en el patrón de isoformas que se coexpresaban en iPSC y organoides. Usando m6anet detectamos 150 modificaciones m6A, 102 en iPSC y 48 en organoides afectando a 1.84 % vs. 0.88 % de los transcritos, respectivamente. La distribución de las m6A fue predominante en regiones 3'UTR y exónicas, tanto en iPSC como en organoides (Fig. 1, ver página siguiente). Los transcritos con m6A presentaban una mayor expresión que aquellos sin esta modificación (CPM medio: 181 y 170 respectivamente, $p < 2.2e-16$ (Fig. 2, ver página siguiente). El análisis con XPORE, un sistema más inespecífico que identifica modificaciones en el RNA, mostró 4615 sitios modificados de forma diferencial entre iPSC y organoides. La tasa de modificación de estas posiciones en organoides fue discretamente mayor que en iPSC (2510 vs 2105, respectivamente), aunque las ratios de las modificaciones diferenciales fueron similares ($p = 0.1262$).

Conclusiones: La secuenciación de RNA por nanoporos permite la identificación tanto de transcritos difícilmente detectables mediante técnicas de NGS convencional, como de modificaciones postranscripcionales. En este estudio hemos utilizado este método para evaluar la diferenciación de iPSC a organoides hepáticos. Las diferencias transcripcionales se identifican de forma más ro-

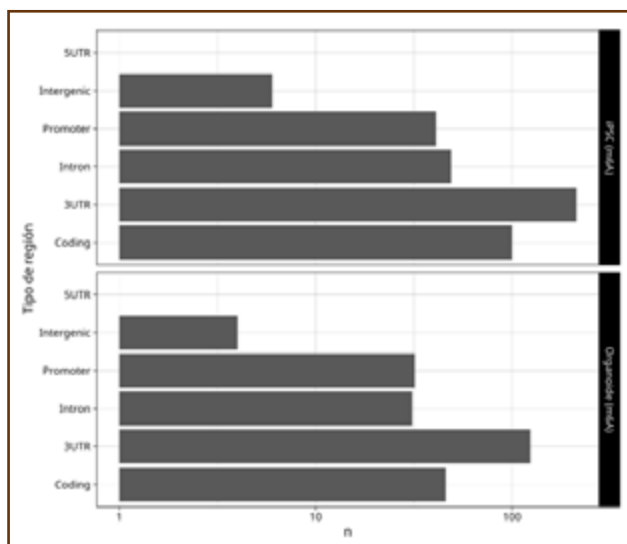


Fig. 1. Localización de m6A identificadas en iPSC y organoides en las diferentes regiones genómicas.

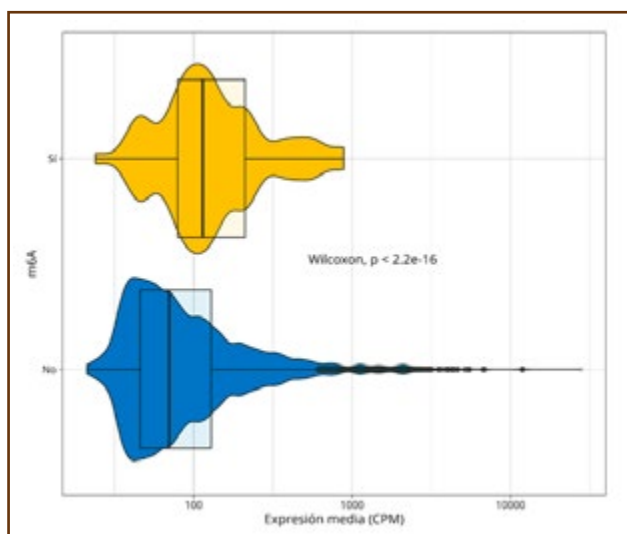


Fig. 2. Expresión de genes con y sin m6A reportada en sus regiones 3'UTR o codificantes

busta que con secuenciación de lecturas cortas o el uso de sondas. El análisis transcripcional de los organoides sugiere que el modelo de reprogramación seguido consigue una diferenciación parcial a organoide hepático. Nuestro estudio sugiere que las células pluripotenciales tienen mayor diversidad transcripcional y mayor tasa de m6A. Nuestros datos muestran una relación directa de la modificación epitranscriptómica con el nivel de expresión del transcrito, apoyando su papel en la estabilidad del mismo.

Financiación: PMP21/00052 (ISCIII&UE).

CO-235. Identificación y caracterización de mutaciones que generan nuevas secuencias de glicosilación en antitrombina

Rosa Cifuentes Riquelme; María Eugenia de la Morena Barrio; Juan José Rojo Carrillo; José Padilla; Belén de la Morena Barrio; Pedro Garrido Rodríguez; Carlos Bravo Pérez; Antonia Miñano; Esther Navarro Manzano; María Llamas López; Vicente Vicente; María Luisa Lozano

Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Morales Messeguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. CIBERER-ISCIII. Murcia

Introducción: La N-glicosilación es una modificación post-traduccional que puede producirse en la secuencia aminoacídica N-X-S/T/C (donde X no es Prolina) y está implicada en el plegamiento, vida media y función de la mayoría de las proteínas plasmáticas. La antitrombina (AT), principal anticoagulante endógeno, contiene 4 sitios de N-glicosilación cuya eliminación afecta a la afinidad por heparina, y funcionalidad.

Objetivo: Identificar variantes naturales en *SERPINC1*, el gen que codifica AT, que generen nuevas secuencias de N-glicosilación, y caracterizar sus consecuencias funcionales e impacto clínico.

Material: Partimos de una cohorte de 585 pacientes con deficiencia de AT (DAT). De ellos seleccionamos aquellos con mutaciones que generaban nuevos sitios de glicosilación. Analizamos la actividad anticoagulante, niveles antigénicos, y formas circulantes de AT y se recogieron los datos clínicos. También analizamos las variantes de la base de datos: "The Human Gene Mutation Database" (HGMD[®]) identificadas en pacientes con DAT. Además evaluamos la secreción, glicosilación y función de las variantes, generadas mediante mutagénesis dirigida y expresadas en células HEK-EBNA.

Resultados: Identificamos 11 mutaciones naturales que generan nuevos sitios de N-glicosilación en AT, 7 en nuestra cohorte de pacientes, 4 de ellas no descritas previamente (Tabla 1, ver en página siguiente). Seis mutaciones se identificaron en pacientes con DAT tipo I, todas localizadas en el núcleo central de la molécula (Fig. 1, ver en página siguiente) y todas inducían la glicosilación en la forma intracelular cuya secreción se veía afectada. Las dos mutaciones identificadas en pacientes con DAT tipo II pleiotrópica (PE), que afectan a residuos localizados en la hebra C (Fig. 1), presentaban formas de AT latente no glicosilada tanto en los portadores como en el modelo recombinante. Por último, de las tres mutaciones identificadas en pacientes con DAT tipo II con defectos del sitio de unión a heparina (HBS) (Fig. 1), dos se glicosilaban parcialmente pero la que genera una secuencia con Cys no.

Conclusiones: Presentamos la mayor serie de variantes naturales de *SERPINC1* identificada en pacientes con DAT que generan nuevas secuencias consenso potencialmente glicosilables. La disección clínico/biológica de estas mutaciones tanto en pacientes como en un modelo recombinante, muestra unas consecuencias heterogéneas. Confirmamos la baja eficacia de glicosilación para secuencias N-X-C. En las secuencias de glicosilación canónicas (N-X-S/T) la glicosilación depende más de la posición estructural que de la secuencia. Ninguna de las dos mutaciones

Tabla 1. Mutaciones naturales de SERPINC1 identificadas en pacientes con deficiencia de antitrombina que generan nuevos sitios de N-glicosilación

Mutación	Código HGMD	Cohorte española	Tipo deficiencia de antitrombina	Secuencia glicosilación generada	Glicosilación recombinante
Ile39Asn	CM890014	No	Tipo II HBS	Asn -Cys-Thr	Sí, parcial
Arg79Ser	CM930047	No	Tipo II HBS	Asn-Arg- Ser	Sí, parcial
Arg79Cys	CM860005	Sí	Tipo II HBS	Asn-Arg- Cys	No
Arg89Ser	Nueva	Sí	Tipo I	Asn-Ser- Ser	Si
Arg89Cys	CM930048	No	Tipo I	Asn-Ser- Cys	Sí
Ser114Asn	CM015344	Sí	Tipo I	Asn -Ile-Ser	Si
Ser115Asn	Nueva	Sí	Tipo I	Asn -Ser-Thr	Sí
Ile251Thr	CM002220	No	Tipo I	Asn-Thr- Thr	Sí
Ile251Ser	Nueva	Sí	Tipo I	Asn-Thr- Ser	Sí
Pro439Thr	CM921005	Sí	Tipo II PE	Asn-Arg- Thr	No
Pro461Ser	CM179412	Sí	Tipo II PE	Asn- Ser -Cys	No

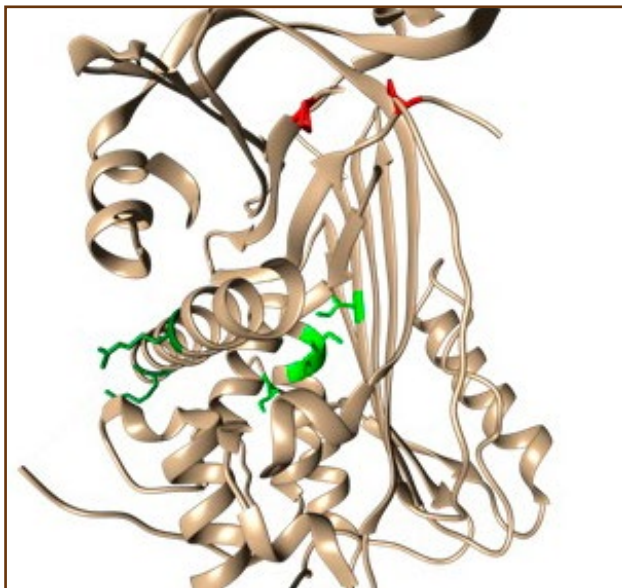


Fig. 1. Estructura de la antitrombina indicando la posición de los residuos con mutaciones naturales que generan nuevas secuencias de N-glicosilación. Los residuos que se glicosilan se marcan en verde, claro para la glicosilación total, y oscuro para la parcial. Los residuos que no se glicosilan se colorean en rojo.

identificadas en pacientes con DAT tipo II PE (Pro439Thr y Pro461Ser), ni las variantes alternativas (Pro439Ser y Pro461Thr), se glicosilan y todas forman AT de configuración latente. Es por tanto posible que esta conformación impida la correcta incorpo-

ración del glicano. Sin embargo, las secuencias generadas en el sitio de unión a heparina se glicosilan parcialmente. El glicano adicional en este dominio contribuye a reducir la afinidad por heparina de las formas variantes. Por último, las secuencias del núcleo de la AT sorprendentemente se glicosilan y no son secretadas generando deficiencias tipo I, que son clínicamente más graves.

Financiación: PI21/00174 (ISCIII & EU); 21886/PI/22 (Fundación Séneca).

CO-236. Función y aclaramiento de monómeros de FXI en plasma: relevancia de Cys339

Juan José Rojo Carrillo¹; Cristina Pascual²; Sonia Herrero³; Antonia Miñano¹; Rosa Cifuentes Riquelme¹; José Padilla¹; Carlos Bravo Pérez¹; Belén de la Morena Barrio¹; María Luisa Lozano¹; Vicente Vicente¹; Javier Corral¹; María Eugenia de la Morena Barrio¹

¹Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Morales Messeguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. CIBERER-ISCIII. Murcia. ²Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ³Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Introducción: El factor XI (FXI) es una molécula procoagulante de síntesis hepática que circula como dímero. Se ha sugerido que la homodimerización, a través del puente disulfuro entre Cys339 de cada monómero, es necesaria para su secreción. El FXI se activa por FXIIa o trombina, y es inhibido por

C1-inhibidor y antitrombina (AT). La deficiencia de FXI, un trastorno probablemente infravalorado, aumenta moderadamente el riesgo hemorrágico, pero protege contra la trombosis venosa.

Objetivo: Identificar las circunstancias que favorecen la secreción monómeros de FXI a la circulación, y conocer su implicación fisiopatológica.

Material: El FXI plasmático se estudió mediante ensayos de coagulación, cromogénicos, ELISA y Western blot tras SDS-PAGE en condiciones no reductoras, en 779 pacientes en los que el FXI podría estar afectado (deficiencia congénita de FXI $n = 93$, COVID-19 $n = 120$, recambio valvular aórtico $n = 233$, anticuerpos antifosfolipídicos $n = 181$, deficiencia congénita de AT (DAT) $n = 352$). El estudio también incluyó 250, controles sanos. En casos seleccionados se secuenció el gen *F11* completo. La variante *p.Cys339Phe* se genotipó con sondas Taqman. Se evaluó la expresión del FXI silvestre (WT) y mutado *Phe339* en células HEK-EBNA transfectadas transitoriamente, y el FXI silvestre en HepG2 (línea celular hepática humana). La activación del FXI se evaluó tras activar el FXII con sílica.

Resultados: Solo 3 pacientes presentaban monómeros de FXI circulante, los 3 con DAT causada por diferentes variantes en *SERPINC1*. Estos casos, que también presentaban dímero en una proporción similar al monómero, compartían la misma variante heterocigota en *F11* responsable del cambio *p.Cys339Phe* (GnomAD MAF: 2,00e-3). El genotipado con sondas Taqman en todos los casos confirmó que solo estos 3 pacientes eran portadores de esta variante. La actividad funcional de los portadores, evaluada mediante FXI:C y ensayo cromogénico, se encontraba en el rango bajo de la normalidad ($90,5 \pm 3,5$ y $82,5 \pm 7,7$ %, respectivamente), y los niveles antigénicos eran normales ($110,5 \pm 10,6$ %). Además, el monómero mutado se activaba por FXIIa. Desde el punto de vista clínico, los portadores no presentaban hemorragia ni trombosis venosa, a pesar de que todos tenían DAT. Las células HEK-EBNA transfectadas con *Phe339* solo secretaban monómero, mientras que las transfectadas con WT secretaban tanto dímero como monómero, igual que las células HepG2. La mezcla de sangre total con sobrenadante de células HEK-EBNA transfectadas con FXI WT o *Phe339*, y la posterior centrifugación, retiraba la mayoría del monómero WT del plasma resultante, pero no el monómero mutante o el dímero WT. Este efecto no se observó si se empleaba plasma rico o pobre en plaquetas.

Conclusiones: Identificamos por primera vez monómeros de FXI en plasma exclusivamente en 3 portadores heterocigotos de *F11 p.Cys339Phe*. El monómero mutado se activa por FXIIa y apenas tiene afectada su actividad. El hecho de que los únicos portadores de monómero y de esta variante tienen DAT sin trombosis venosa sugiere una potencial protección antitrombótica de esta forma de FXI y muestran una nueva evidencia de la posible relación fisiopatológica de FXI y AT. Nuestro estudio también demuestra que los monómeros WT se pueden secretar, pero se eliminan en circulación posiblemente mediante su unión a células sanguíneas (no plaquetas) en un proceso que requiere *Cys339*.

Financiación: PI21/00137-ISCIII&UE; 21886/PI/22-Fundación Séneca; IMIB Intramural 2022 & SETH/FETH

CO-237. La deficiencia congénita de proteína C se asocia con un coágulo de fibrina de fenotipo protrombótico

Julia Oto¹; Fernando Cana¹; Raquel Herranz¹; Anna Weronka²; Michał Ząbczyk³; Adrianna Klajmon³; Anetta Undas⁴; Ewa Wypasek⁵; Pilar Medina¹

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascul. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España; ²Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University. Krakow, Polonia. ³Department of Thromboembolic Diseases. Institute of Cardiology. Jagiellonian University Medical College. The John Paul II Hospital. Kraków, Polonia. ⁴Department of Thromboembolic Diseases. Institute of Cardiology. Jagiellonian University Medical College. The John Paul II Hospital. Kraków, Polonia. ⁵Faculty of Medicine and Health Sciences. Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University. The John Paul II Hospital. Kraków, Polonia

Introducción: La deficiencia congénita de proteína C (PC) es una trombofilia hereditaria que presenta una prevalencia del 0,2-0,4 % en la población general, y de 3 % en los pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) no seleccionados. En la mayoría de los pacientes, la deficiencia de PC es causada por mutaciones en heterozigosis en el gen *PROC*.

Objetivo: Investigar si la deficiencia congénita de PC afecta a la estructura y función del coágulo de fibrina.

Material: Diagnosticamos la deficiencia de PC en 22 pacientes (mediana edad 34 años, 18-66; 36 % mujeres): 12 tras un TEV y 10 asintomáticos pero con historia familiar de TEV. Para ello, cuantificamos los niveles de PC antigénica, cromogénica y coagulométrica. Secuenciamos los 9 exones de *PROC* y sus regiones intrónicas flanqueantes para identificar mutaciones causantes de una deficiencia de PC. En los 22 pacientes y en 22 controles sanos pareados por edad y sexo, analizamos la permeabilidad del coágulo de fibrina (K_s), el tiempo de lisis del coágulo, la generación de trombina y los niveles antigénicos del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).

Resultados: Los pacientes con deficiencia de PC presentaron niveles de PC antigénica del 63,4 % (DS 26,0 %), PC cromogénica del 57,0 % (8,6 %) y PC coagulométrica del 52,6 % (11,2 %). Quince probandos (67 %) portaban mutaciones *missense*, 5 (22 %) mutaciones *nonsense* y 2 (11 %) mutaciones en los sitios de splicing. A pesar de que los niveles de fibrinógeno en plasma fueron similares entre pacientes y controles, la deficiencia de PC se asoció con una reducción del 20 % en el K_s ($p = 0,04$), un alargamiento del 35 % en el tiempo de lisis del coágulo ($p = 0,002$), un aumento del 35 % en el potencial endógeno de trombina y del 60 % en el pico de trombina generada, y un aumento del 300 % en el PAI-1 ($p = 0,01$ en todos los casos). No observamos diferencias en estas variables en función del tipo de mutación *PROC* o del desarrollo de TEV. Observamos una correlación inversa entre K_s y los niveles PC antigénica, y una correlación directa entre el tiempo de lisis del coágulo y los niveles de PC antigénica y PAI-1 ($p = 0,05$ en todos los casos), pero no con los niveles de PC actividad.

Conclusiones: La deficiencia congénita de PC se asocia con un coágulo de fibrina de fenotipo protrombótico. Se precisan estudios adicionales para esclarecer el mecanismo molecular responsable de este efecto.

Financiación: ISCIII-FEDER (PI20/00075, FI21/00171), y Ayuda para los Grupos de Trabajo SETH 2019 y 2022.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MARCADORES

CO-238. Utilidad del exoma clínico en la patología hematológica congénita benigna

Jeniffer Reyes Esparza; Nuria González Álvarez; Paula San José Alonso; Manel Baena Gimeno; Marta Serra Ferrer; Ángel Remacha Sevilla; Benjamín Rodríguez Santiago; Pilar Leoz Allegretti; Josép Nomdedeu Guinot

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: A diferencia de la secuenciación completa del genoma, la secuenciación de exoma clínico (SEC) se centra en los exones codificantes de los genes. Esta metodología aporta una visión más completa que los paneles dirigidos a genes relevantes, pues permite incorporar fácilmente nuevos genes candidatos y usar varios paneles a la vez en el diagnóstico. Con esta estrategia se pueden reanalizar de nuevo los casos negativos. La patología hematológica benigna incluye enfermedades genéticas prevalentes, especialmente la patología eritrocitaria. Aquí, el diagnóstico genético ha ganado especial relevancia permitiendo diagnosticar e identificar nuevas asociaciones gen-enfermedad.

Objetivo: Valorar la utilidad de la SEC en el diagnóstico de la patología hematológica congénita, especialmente en la eritrocitaria.

Material: Estudio observacional descriptivo a partir de los estudios de SEC realizados en este tipo de patologías entre 2018 y 2023, en total 126 exomas. Se excluyeron: coagulopatías, hemoglobinopatías, déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, el gen *DARC* y el estudio del gen *HFE*. Se evaluaron los diagnósticos positivos, las variantes de significado incierto (VUS) y los negativos. Además, en los casos con VUS o negativos, se reanalizaron los nuevos genes incorporados y varios paneles de genes. Los paneles bioinformáticos estudiados fueron: anemia hemolítica crónica (AHC), fallo medular (FM), alteraciones del metabolismo de la vitamina B12/folato, hiperferritinemia (HF) y eritrocitosis.

Resultados: La SEC fue diagnóstica en el 26,98 % de los casos, se encontraron VUS en el 30,95 % y fue negativa en 42,06 %. La AHC fue la patología en la que se empleó la SEC con mayor frecuencia (48,41 % de los casos), presentado mayor utilidad diagnóstica (Tabla 1). En 28 casos se realizó más de un panel genético, siendo la asociación más frecuente: panel de AHC y de hiperferritinemia (18 casos). En los 26 casos patogénicos de AHC los genes más frecuentemente afectados fueron *SLC4A1* (6 casos, 23 %), *ANK1* (4 casos, 15 %), *SPTA1* (3 casos, 11,54 %), *SEC23B* (3 casos, 11,54 %). Entre las VUS más frecuentes destacan *PIEZO1* (5 casos, 27,78 %) y *ANK1* (3 casos, 16,67 %).

Tabla 1. Papel del SEC en el diagnóstico de la patología hematológica congénita

Resultado	Número de casos	Porcentajes
<i>Anemia hemolítica crónica</i>	61	48,41 %
Patogénica	26	20,63 %
VUS	18	14,29 %
Negativo	17	13,49 %
<i>Fallo medular</i>	29	23,02 %
Patogénica	3	2,38 %
VUS	12	9,52 %
Negativo	14	11,11 %
<i>Hiperferritinemia</i>	18	14,29 %
Patogénica	2	1,59 %
VUS	6	4,76 %
Negativo	10	7,94 %
<i>Eritrocitosis</i>	10	7,94 %
Patogénica	1	0,79 %
VUS	2	1,59 %
Negativo	7	5,56 %
<i>Alteraciones B12/folato</i>	8	6,35 %
Patogénica	2	1,59 %
VUS	1	0,79 %
Negativo	5	3,97 %
<i>Total general</i>	126	100,00 %

En el FM 3 casos presentaron genes patogénicos: *ACKR1*, *ELANE*, *SLFN14*, además se encontraron 12 VUS. En la HF, los 2 casos patogénicos fueron: *SLC40A1* y *XLR*, y se encontraron 6 VUS. En eritrocitosis 1 mutación patogénica en el gen *HBB*, y 2 casos de VUS. En la alteración del metabolismo de vitamina B12 y folato 2 casos fueron patogénicos: gen *TCN1*, y 1 caso de variación del número de copias (CNV), 1 caso presentó una VUS en el gen *TC2*. De los casos con VUS y negativos de AHC (VUS:18, Neg: 17), hiperferritinemias (VUS 6, Neg: 10) y eritrocitosis (VUS: 2, Neg: 7) se reanalizaron los nuevos genes incorporados a cada panel. Se encontraron 16 casos con VUS: 6 en el estudio de AHC, 9 casos en hiperferritinemia (1 de ellas probablemente patogénica en el gen de la ceruloplasmina) y 1 en eritrocitosis. Además, se encontraron 8 casos con CNV probablemente benignas.

Conclusiones: La SEC es capaz de diagnosticar una tercera parte de los casos de enfermedades hematológicas congénitas. En AHC es una herramienta incluso más efectiva (rentabilidad diagnóstica del 43 %). El reanálisis de nuevos genes incorporados y el uso de varios paneles permite aumentar la capacidad diagnóstica de la SEC. Estos hallazgos respaldan el valor clínico y la relevancia de la SEC en el campo de la patología hematológica congénita.

Bibliografía recomendada:

1. Ku CS, Cooper DN, Patrinos GP. The Rise and Rise of Exome Sequencing. *Public Health Genomics* 2016;19:315-24.

- Markello TC, Adams DR. Genome-scale sequencing to identify genes involved in Mendelian disorders. *Curr Protoc Hum Genet* 2013;79, Unit 6 13.
- Petersen BS, Fredrich B, Hoepfner MP, Ellinghaus D, Franke A. Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genet* 2017;18:14.
- Corominas, et al. Clinical exome sequencing-Mistakes and caveats. *Hum Mutat* 2022;43(8):1041-55.

CO-239. Abordaje libre de hipótesis de la base genética de la hemofilia A adquirida mediante secuenciación del exoma y herramientas de análisis avanzados

L. Martín-Fernández¹; I. García-Martínez²; A. Sánchez¹; A. Ferrero³; C. Marzo³; M. Rubio⁴; X. Solanich⁴; F. Mitjavila⁵; J. R. González-Porras⁵; J. M. Bastida⁵; I. Astigarraga⁶; M. Carrasco⁶; J. Mateo⁷; A. Bernardo⁸; R. Aguinaco⁸; L. Ramírez⁹; N. Comes¹⁰; I. Corrales¹; J. Pardos-Gea²; F. Vidal¹

¹Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits (BST). Barcelona. ²Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. ³Facultat d'Economia i Empresa. Universitat de Barcelona (UB). Barcelona. ⁴Servicio de Hematología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. ⁵Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ⁶Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Salamanca. ⁷Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Baracaldo, Vizcaya. ⁸Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB Sant Pau. Barcelona. ⁹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ¹⁰Servei d'Hematologia. Hospital Joan XXIII. Tarragona

Introducción: La hemofilia A adquirida (AHA) es una enfermedad rara en la que se generan autoanticuerpos contra el Factor VIII (FVIII) endógeno, provocando generalmente un sangrado espontáneo. La AHA suele asociarse a condiciones como el cáncer u otras enfermedades autoinmunes, aunque la mitad de los casos siguen siendo idiopáticos. Esta enfermedad se considera de

etiología compleja, y presenta una base genética prácticamente desconocida, pero la evolución de los análisis genéticos y las herramientas bioinformáticas disponibles permiten el abordaje libre de hipótesis de este tipo de enfermedades.

Objetivo: En este contexto, el objetivo del presente estudio ha consistido en identificar variantes genéticas que contribuyan a la variabilidad de fenotipos relacionados con la AHA.

Material: La secuenciación del exoma completo en 51 pacientes diagnosticados de AHA se llevó a cabo mediante el protocolo *Illumina DNA Prep with Enrichment* y el sistema NextSeq 500 (Illumina) y se realizó el análisis bioinformático con *BWA Enrichment* (Illumina). El listado de variantes genéticas se filtró según parámetros de calidad y se seleccionaron las variantes comunes (MAF > 5 %). La identificación de sesgos técnicos y biológicos y la reducción de la dimensionalidad de los datos se realizaron mediante análisis de correspondencia múltiple (MCA) y se seleccionaron las variantes que más contribuyeron a las tres primeras dimensiones. Por último, se llevaron a cabo análisis estadísticos univariantes (correlación de Spearman) y multivariantes (modelos de regresión lineal) con los niveles de autoanticuerpo o la puntuación de sangrado. Para cada fenotipo, se controló el efecto de potenciales variables de confusión y se seleccionó el mejor modelo de hasta cuatro variables en base al criterio de información de Akaike (AIC). Los análisis se realizaron en R, fijando la significación estadística en $p < 0,05$.

Resultados: La aplicación del MCA ha permitido observar que las tres primeras dimensiones explican el 6,6 % de la variación total, reflejando la heterogeneidad genética y la complejidad de las muestras. Esta estrategia ha facilitado la reducción de 31.770 variantes comunes a 151 variantes potencialmente relacionadas con los fenotipos de interés. Los análisis estadísticos univariantes han identificado 19 variantes relacionadas significativamente con los niveles de autoanticuerpo o con la puntuación de sangrado. Los análisis multivariantes consiguientes resultaron en dos modelos aditivos estadísticamente significativos relacionados con estos dos fenotipos de estudio. Estos modelos han aportado siete nuevas variantes de interés para la AHA, localizadas en genes como *PRPF6* o *AHNAK2*, potencialmente relacionados con autoinmunidad (Tabla 1).

Tabla 1. Variantes genéticas incluidas en los modelos aditivos estadísticamente significativos relacionados con los niveles de anticuerpo o puntuación de sangrado en la muestra de hemofilia A adquirida

Variable respuesta	p-valor	Varianza explicada	Posición (hg19)	HGVSc	Consecuencia	dbSNP	Gen
Niveles de anticuerpo	$p = 2,10 \times 10^{-05}$	45 %	Chr20:62641575	NM_012469.3:c.1209G>A	Sinónima	rs2427588	<i>PRPF6</i>
			Chr14:105416918	NM_138420.2:c.4870A>G	Missense	rs71421895	<i>AHNAK2</i>
			Chr17:11672607	NM_001372.3:c.7513G>T	Missense	rs61744697	<i>DNAH9</i>
Puntuación de sangrado	$3,84 \times 10^{-04}$	41 %	Chr14:65878807	NM_178155.2:c.-326+96C>T	Intrónica	rs1953416	<i>FUT8</i>
			Chr6:26431340	-	Downstream	rs45499696	<i>BTN2A3P</i>
			Chr19:3611972	NM_001080543.1:c.2226C>T	Sinónima	rs2158935	<i>CACTIN</i>
			Chr11:126139313	-	Upstream	rs1786703	<i>FOXRED1</i>

Conclusiones: El abordaje de la AHA como enfermedad de etiología compleja mediante estrategias de análisis libres de hipótesis ha permitido identificar nuevas variantes genéticas de interés asociadas con los dos fenotipos estudiados relacionados con la enfermedad. La realización de análisis adicionales y estudios de replicación permitirán validar los resultados obtenidos y ayudar a esclarecer la base genética subyacente de la AHA. Asimismo, la continua mejora de los análisis bioinformáticos y la naturaleza de esta enfermedad hacen imprescindible la constante actualización de estas estrategias de análisis y la necesidad de seguir con el reclutamiento de pacientes.

CO-240. Mejoría de la capacidad de detección funcional de deficiencias de antitrombina posibilita un diagnóstico más preciso de esta enfermedad

María Eugenia de la Morena Barrio¹; Carmen Aguilera²; Antonia Miñano¹; Rosa Cifuentes-Riquelme¹; Isabel Navarro¹; Vanessa Roldán¹; Josep García²; María Luisa Lozano¹; Javier Corral¹

¹Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Morales Messeguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. CIBERER-ISCIII. Murcia. ²Werfen S.A. Barcelona

Introducción: La deficiencia de antitrombina (AT) es la trombofilia congénita más grave cuyo diagnóstico facilita el manejo clínico del portador sintomático y asintomático y está justifi-

ficado su cribado familiar. En la práctica clínica, el diagnóstico de deficiencia de AT se realiza mediante pruebas funcionales, normalmente sistemas cromogénicos que determinan la actividad anti-FXa de la AT activada con heparina. Sin embargo, existen diferentes variantes moleculares, todas causantes de deficiencias tipo II, con proteína mutada circulante que tiene menor actividad inhibitoria, que son de difícil diagnóstico funcional, y por lo tanto pueden estar infradiagnosticadas.

Objetivo: Evaluar la eficacia diagnóstica de la modificación de un sistema cromogénico anti-FXa comercial y automatizado en el diagnóstico de deficiencias de AT.

Material: El estudio se realizó en una cohorte de 350 casos no relacionados con deficiencia congénita de AT causada por mutaciones en *SERPINC1*. Para el estudio seleccionamos 10 casos portadores de diferentes variantes moleculares que se identifican con el sistema cromogénico anti-FXa comercial automatizado de nuestro hospital (Hemos IL Liquid antithrombin y ACL-TOP, Werfen) (Grupo 1), y 13 casos portadores de diferentes variantes moleculares clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas, con resultados funcionales discrepantes obtenidos en diferentes muestras o empleando diferentes sistemas diagnósticos (Grupo 2). Adicionalmente, el estudio incluyó 5 controles sanos sin deficiencia de AT (Grupo 3) (Tabla 1). Las muestras se evaluaron en el mismo analizador automatizado empleando dos condiciones diferentes de dilución del plasma e incubación con el FXa y la heparina: original y modificada.

Resultados: Los dos métodos mostraron resultados concordantes para las muestras de los grupos 1 y 3. Así, ninguno de los controles sanos y todos los pacientes del grupo 1 presentaban defi-

Tabla 1. Resultados de actividad anti-FXa en plasma citratado de pacientes con diferentes alteraciones moleculares patogénicas en *SERPINC1* (grupos 1 y 2) y controles sanos. Los resultados, mostrados como % respecto a un plasma de referencia generado con 100 donantes de sangre sanos (100 %), se obtuvieron empleando un sistema automatizado comercial sin modificar (original) y modificado

Grupo	Mutación (patogenicidad, ACMG)	Tipo deficiencia	Resultados previos	Técnica original	Técnica modificada	Rescate diagnóstico
1	p.Arg79Cys (PM1, PP2, PM2, PM5, PM3, PP5)	Tipo II HBS (Toyama)	49	47	51	--
1	p.Arg161Stop (PVS1, PM2, PP5)	Tipo I	50	46	56	--
1	p.Leu131Phe (PM1, PP2, PM2, PM5, PM3, PP5)	Tipo II HBS (Budapest III)	56-75	71	53	--
1	p.Arg229Stop (PVS1, PM2, PP5)	Tipo I	40	45	47	--
1	p.Arg425del (PM4, PM5, PS1, PM2, PM1)	Tipo II RS (London)	50	48	57	--
1	p.Arg425His (PM1, PP2, PM2, PM5, PM3, PP5)	Tipo II RS (Glasgow)	62	68	61	--
1	p.Arg445Serfs*18 (PVS1, PM2)	Tipo I	44	46	57	--

Continúa en la página siguiente

Tabla 1 (Cont.). Resultados de actividad anti-FXa en plasma citratado de pacientes con diferentes alteraciones moleculares patogénicas en SERPINC1 (grupos 1 y 2) y controles sanos. Los resultados, mostrados como % respecto a un plasma de referencia generado con 100 donantes de sangre sanos (100 %), se obtuvieron empleando un sistema automatizado comercial sin modificar (original) y modificado

Grupo	Mutación (patogenicidad, ACMG)	Tipo deficiencia	Resultados previos	Técnica original	Técnica modificada	Rescate diagnóstico
1	p.Arg438Gly (PM1, PP2, PM2, PP3, PP5)	Tipo II PE	45	44	61	--
1	p.Pro439Thr (PM1, PP2, PM2, PM5, PP3, PP5)	Tipo II PE (Budapest V)	44	55	67	--
1	Delección gen	Tipo I	41	50	58	--
2	p.Val30Glu (PP2, BS1, BS2, PP5)	Tipo I Conformacional (Dublin)	65-97	77-87	89-93	No
2	p.Arg45Trp (PM2, PP3, PP2, PP5)	Tipo II HBS	48-105	114	49	Sí
2	p.Pro73Leu (PM1, PP2, PM2, PP3, PP5)	Tipo II HBS (Basilea)	55-105	106	66	Sí
2	p.Arg78Gln (PM1, PP2, PM2)	Tipo II HBS	64-90	122	65	Sí
2	p.Arg79His (PM1, PP2, PM2, PM5, PP3, PP5)	Tipo II HBS (Rouen I)	75-88	107	68	Sí
2	p.Val137Ala (PM2, PP3, PP2)	Tipo I Conformacional	40-90	103	90	No
2	p.Arg177Cys (PM2, PP3, PP2, BP6)	Tipo II HBS	62-94	98	80	Sí
2	p.Gly199Arg (PM2, PP2)	Tipo II PE	74-102	94	89	No
2	p.Glu227Lys (PM2, PM1, PP2)	Tipo II RS	60-80	84	84	No
2	p.Ile239Thr (PM2, PP3, PP2)	Tipo II PE	71-90	86	73	Sí
2	p.Thr250Ile (PM2, PP3, PP2)	Tipo II PE	65-89	102	102	No
2	p.Ala416Ser (PM1, PP2, PM2, PM5, PP3, PP5)	Tipo II RS (Cambridge II)	72-103	94-115	93-98	No
2	p.Ser426Leu (PM1, PP2, PM2, PP3, PP5)	Tipo II RS (Milano)	50-103	85	95	No
3	----T	No def AT	102	118	110	---
3	----R	No def AT	110	123	114	---
3	----P	No def AT	99	106	106	---
3	----G	No def AT	98	102	101	---
3	----C	No def AT	102	99	100	---

ciencia de AT, resultados similares con ambos métodos (Tabla 1). El método modificado mejoró de manera sustancial la capacidad diagnóstica de esta deficiencia en individuos del grupo 2, facilitando un diagnóstico de deficiencia de AT (actividad < 80 % y diferencia de > 10 puntos con el método original) en 6 casos (50 %). Estos incluyeron a 5 mutaciones que afectan al sitio de unión a heparina (HBS) de acuerdo con la menor afinidad por heparina de la forma mutada (Fig. 1), y a una pleiotrópica (PE) (Tabla 1).

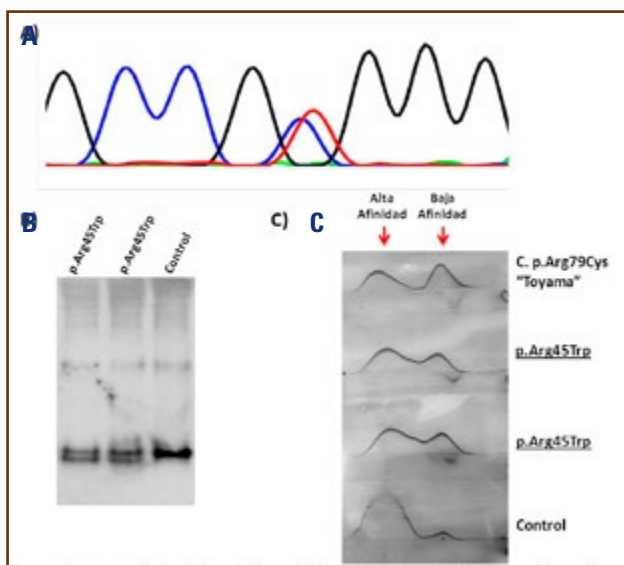


Fig. 1. Características bioquímicas de la mutación p.Arg45Trp en plasma de un portador. A. Electroferograma del gen SERPINC1 mostrando la mutación en heterocigosis. B. Identificación de una variante de antitrombina en plasma con mayor movilidad electroforética en condiciones nativas. C. Inmuno-electroforesis cruzada en presencia de heparina que muestra un incremento notable de la forma de antitrombina con baja afinidad por heparina.

Conclusiones: Este trabajo demuestra que modificaciones sencillas de las condiciones experimentales en la prueba funcional para el diagnóstico de la deficiencia de AT favorecer el diagnóstico de variantes patológicas que provocan una deficiencia tipo II HBS de difícil identificación por métodos convencionales. Estas variantes son las más frecuentes en la población general.

Financiación: PI21/00174 (ISCIII&FEDER); 21886/PI/22 (Fundación Séneca).

CO-241. Utilidad de la revisión de las curvas de reacción generadas por el ACL TOP para identificar pacientes con anticoagulante lúpico y/o déficit de factores de vía intrínseca

Juan Carlos Caballero Hernández; Diego Velasco Rodríguez; Rosa Vidal Laso; Nuria Revilla Calvo; Inés Martínez-Alfonzo; Pilar Llamas Sillero

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: Las curvas de reacción calculadas automáticamente por el *software* de los coagulómetros ACL TOP a partir de datos de absorbancia reflejan la velocidad (1.^a derivada) y la aceleración (2.^a derivada) en varios puntos a lo largo de la reacción de coagulación. Este *software* genera una curva de coagulación típica con morfología “en S” para la 2.^a derivada. Algunos estudios han destacado la utilidad de la inspección visual de estas curvas de reacción, ya que curvas bifásicas o “en doble pico” se han asociado con patologías como la coagulación intravascular diseminada, el anticoagulante lúpico (AL) y/o déficit de factores de vía intrínseca.

Objetivo: Evaluar las curvas de reacción en pacientes con tiempo de tromboplastina activado (TTPA) prolongado y su posible correlación con resultados patológicos.

Material: Estudio descriptivo retrospectivo unicéntrico en pacientes con TTPA prolongado (TTPA ratio > 1,3) y Tiempo de Protrombina normal obtenidos mediante el coagulómetro ACL TOP (Werfen) utilizando el reactivo SynthASIL en plasma citratado al 3,2 % tras descartar la presencia de lipemia, coágulos y hemólisis en la muestra. Se recogieron la toma de tratamiento anticoagulante de las historias clínicas y se realizó estudio de AL (mediante dRVVT y SCT) y/o cuantificación de factores de coagulación de la vía intrínseca (VIII, IX, XI y XII). En todas las muestras se evaluó la curva de reacción (2.^a derivada) proporcionada por el *software* del ACL TOP, y se clasificaron como normales (morfología “en S”) o patológicas (doble pico) (Fig. 1, ver página siguiente).

Resultados: Se analizaron las gráficas obtenidas de 81 muestras con TTPA prolongado, obteniendo en 42 (51,9 %) una morfología con doble pico y curva normal en 38 (46,9 %), excluyendo una muestra con gráfica no valorable (morfología errática inclasificable), que estaba anticoagulado con heparina no fraccionada. De las muestras con curva patológica, en 37/42 (88,1 %) se identificó AL circulante, 2 (4,8 %) correspondieron a pacientes con Hemofilia A conocida, en 2 (4,8 %) se encontró déficit de factor VIII no conocido previamente, y en un paciente (2,3 %) se encontró déficit de factor XII. Ninguno de los pacientes con curva patológica estaba bajo tratamiento anticoagulante. De los 38 pacientes con curva normal, 23 (60,5 %) pacientes estaban anticoagulados, en 2 (5,3 %) se encontró déficit de factor XI, en 2 (5,3 %) déficit de factor XII y el estudio de AL fue positivo en el 28,9 %. Fue más frecuente encontrar la morfología “en doble pico” en muestras con anticoagulante lúpico de intensidad fuerte (Tabla 1, ver página siguiente).

Conclusiones: Las curvas atípicas de la segunda derivada generadas por los analizadores ACL TOP en pacientes con TTPA alargado pueden predecir la presencia de AL (más comúnmente) o un déficit de factor de vía intrínseca. Los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes no mostraron curvas con patrón bifásico. Esta herramienta sencilla y sin coste económico adicional puede ser de gran utilidad en la práctica clínica diaria, identificando aquellas muestras con TTPA alargado en las que estaría justificado realizar determinación de AL y/o factores de vía intrínseca. Es necesario realizar estudios prospectivos de mayor tamaño muestral para demostrar su valor diagnóstico.

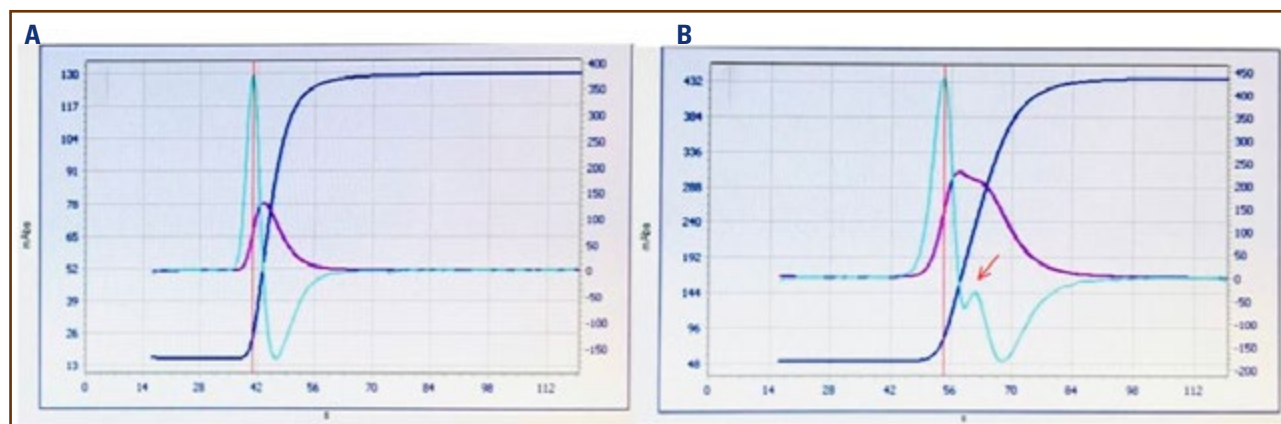


Fig. 1. Curvas generadas por ACL-TOP para la medición del TTPA (segundos frente a mAbs). Las líneas de color azul oscuro se corresponden con la curva general, mientras que la morada y azul claro representan la 1.^a y 2.^a derivadas respectivamente. A la izquierda (A), se observa una 2.^a derivada de morfología típica “en S”. A la derecha (B) se observa una 2.^a derivada con patrón bifásico o “en doble pico” (señalado con flecha roja).

Tabla 1. Resultados de los pacientes con curva valorable (n = 80)

	Morfología típica “en S” (n=38)	Morfología bifásica o “en doble pico” (n=42)
Anticoagulante lúpico, n (%)	11 (28,9%)	37 (88,1%)
Positivo fuerte	2	28
Positivo moderado	3	5
Positivo débil	6	4
Déficit de factores, n (%)	4 (10,6%)	5 (11,9%)
Déficit de VIII	0	4
Déficit de XI	2	0
Déficit de XII	2	1
Tratamiento anticoagulante, n (%)	23 (60,5%)	0 (0%)
Dabigatrán	10	0
Enoxaparina	5	0
Bemiparina	6	0
Tinzaparina	2	0

CO-242. Papel del nivel de proteína C activada circulante, los marcadores de NET y el test de generación de trombina en la predicción de eventos trombóticos

Julia Oto¹; Laura Martos¹; Álvaro Fernández-Pardo¹; Emma Plana²; David Hervás³; Fernando Cana¹; Raquel Herranz¹; María Castaño¹; Isabel Alemán-Cabrera¹; Santiago Bonanad⁴; Fernando Ferrnado⁴; Silvia Navarro¹; Pilar Medina¹

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ³Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ⁴Unidad

de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: El tromboembolismo venoso (TEV) es una enfermedad multifactorial que presenta factores de riesgo tanto genéticos como ambientales, por lo que es difícil de predecir. Numerosos estudios en las últimas décadas se han centrado en la identificación de biomarcadores de riesgo de TEV, pero no se ha identificado ninguna combinación de marcadores capaz de predecir el riesgo trombótico con elevada sensibilidad y especificidad.

Objetivo: Analizar la capacidad de predecir eventos trombóticos de la proteína C activada (APC) circulante, los marcadores de *neutrophil extracellular traps* (NETs) y el test de generación de trombina (TGT), puesto que en estudios previos hemos descrito una alteración de todos estos marcadores en pacientes con TEV o trombosis asociada a cáncer.

Material: Obtuvimos plasma citratado de 113 pacientes con TEV al menos 3 meses después del evento y de 183 controles sanos. En todos ellos cuantificamos la APC con un ensayo desarrollado por nuestro grupo, diversos marcadores de NETs (DNA libre circulante, cfDNA; complejos DNA-histonas, mieloperoxidasa y calprotectina) y realizamos el TGT mediante test automatizado (CAT, Thrombinoscope). Con los valores de una selección de 83 pacientes y 157 controles, generamos un modelo de regresión logística multivariable para predecir TEV con R (v3.5.0), y lo validamos en 30 pacientes y 26 controles independientes.

Resultados: Comparados con los controles, los pacientes con TEV mostraron una disminución en el nivel de APC en plasma ($P < 0,01$), y un aumento de cfDNA, mieloperoxidasa y calprotectina ($P < 0,01$ en todos los casos) y de la generación de trombina ($p < 0,05$). Obtuvimos un modelo de predictivo de TEV con la APC, cfDNA, calprotectina, pico y lagtime del TGT como variables predictoras, con un área bajo la curva ROC (AUC) de 0,93 (IC 95 %: 0,85-1). Cuando validamos nuestro modelo en una cohorte independiente de pacientes y controles, obtuvimos una AUC validada de 0,96 (IC 95 %: 0,911-1), siendo el modelo capaz de clasificar correctamente al 87 % de los pacientes y al 88 % de los controles.

Conclusiones: Hemos desarrollado un modelo predictivo de TEV que incluye el nivel de APC, cfDNA y calprotectina en plasma y el pico y lagtime del TGT como predictores. Este modelo podría ser de utilidad para predecir eventos trombóticos en pacientes de riesgo, reforzando o sustituyendo las variables clínicas empleadas en la actualidad con este fin. Su utilidad para predecir eventos trombóticos en pacientes con cáncer se abordará en futuros estudios.

Financiación: ISCIII-FEDER (PI20/00075, FI21/00171), GVA-CIACIF/2021/192 y SETH.

CO-243. Evaluación del riesgo trombótico mediante el uso de test de generación de trombina automatizado en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica

Rubén Berruenco Moreno¹; Anna Ruiz Llobet¹; Susanna Gassiot Riu¹; Edurne Sarrate García¹; Josune Zubizaray Salegui²; Susana Rives Solá¹; Warda Suleman¹; Anna Alonso-Saladrigues¹

¹Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona. ²Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

Introducción: La etiología del tromboembolismo venoso (TEV) en niños con leucemia aguda linfoblástica (LLA) es multifactorial. Entre los principales factores de riesgo destacan la edad > 10 años, la presencia de catéter venoso central (CVC) o el uso concomitante de asparaginasa (ASP) y corticoides. El uso de test globales de la hemostasia como el test de generación de trombina (TGT) ha demostrado ser útil para individualizar el riesgo de TEV en pacientes adultos, pero la experiencia en pacientes pediátricos con LLA es escasa. Además, el uso de técnicas no estandarizadas limita su uso en la práctica clínica habitual.

Objetivo: Identificar el riesgo individualizado de TEV en pacientes pediátricos con LLA en tratamiento.

Material: Se evaluó el potencial endógeno de trombina mediante un analizador automatizado del TGT (ST Genesis; ThromboScreen), así como proteínas plasmáticas pro y anticoagulantes

en diferentes momentos del tratamiento en pacientes pediátricos (1-18 años) en tratamiento según la guía SEHOP-PETHEMA-2013 en dos hospitales pediátricos universitarios entre julio de 2018 y junio de 2022. Los valores de proteínas plasmáticas y los datos normalizados del TGT se evaluaron de acuerdo con la administración de ASP pegilada y se compararon con una serie de controles pediátricos sanos. Por último, se evaluó el efecto de diferentes factores de riesgo de TEV con los valores de TGT.

Resultados: Se incluyeron un total de 67 pacientes: niñas $n = 32$ (48 %), LLA-B ($n = 60$). Ninguno de ellos presentó un TEV durante el tratamiento. La ratio de potencial endógeno de trombina normalizado (ETP-N) fue significativamente más alta y el ETP-inhibición (efecto de la proteína C (PC) sobre la generación de trombina en presencia de trombomodulina) fue significativamente más bajo que los controles sanos (Tabla 1), especialmente después de la administración de ASP pegilada (Fig. 1 A-C, ver página siguiente). Las medias de PC y proteína S (PS) en plasma fueron significativamente bajas al debut (Fig. 1 D-E). Tras una normalización transitoria, volvieron a descender tras la administración de ASP pegilada. Sin embargo, aunque se observó una tendencia a bajar tras la administración de ASP pegilada, el nivel de antitrombina (AT) no disminuyó por debajo del 50 % a lo largo del tratamiento (Fig. 1F). Con respecto a los factores de riesgo, un análisis bivariante mostró que el ETP-inhibición fue estadísticamente inferior en pacientes mayores de 10 años (49,29 versus 55,59; $p = 0,05$) y aquellos con grupo sanguíneo no O. (57,78 versus 50,08; $p = 0,005$). El estudio multivariante y un modelo lineal mixto corroboraron el perfil protrombótico estadísticamente significativo en pacientes con grupo sanguíneo no O (ETP-inhibición $6,57 \pm 2,65$ puntos menos; $p = 0,014$). Además, el modelo lineal mixto también mostró un ETP-N estadísticamente más alto ($+15,56 \pm 6,17$) en los pacientes portadores de trombofilia hereditaria (factor V Leiden o mutación factor II G20210A en heterocigosis).

Conclusiones: Los resultados del TGT en nuestra serie sugieren que los pacientes pediátricos con LLA tienen un perfil protrombótico superior a los controles, especialmente tras la administración de ASP pegilada. La edad (> 10 años), el grupo sanguíneo no-O y la trombofilia hereditaria se relacionaron con un perfil protrombótico mayor.

Tabla 1. Comparación de los resultados de medias de pico normalizado (N), potencial endógeno de trombina (ETP) y porcentaje de inhibición de ETP entre controles sanos y pacientes en inducción (todos los grupos de tratamiento), pacientes de riesgo intermedio (RI) y pacientes de alto riesgo (AR)

	Controles normales $n = 55$	Todos los pacientes (Inducción)	p	Pacientes RI	p	Pacientes AR	p
Número de pacientes	55	67	-	42	-	21	-
Estudios TGT realizados	55	222	-	317	-	115	-
Ratio pico N (DE)	63.42 (17.08)	73.11 (31.29)	0.006	73.91 (30.84)	0.03	71.19 (29.64)	0.01
Ratio ETP N (DE)	65.76 (9.91)	73.95 (20.03)	0.00002	71.91 (18.69)	0.0001	73.15 (19.92)	0.0008
ETP inhibición % (DE)	60.67 (10.96)	56.38 (20.5)	0.0003	54.14 (19.63)	< 0.0001	52.50 (21.97)	0.0001

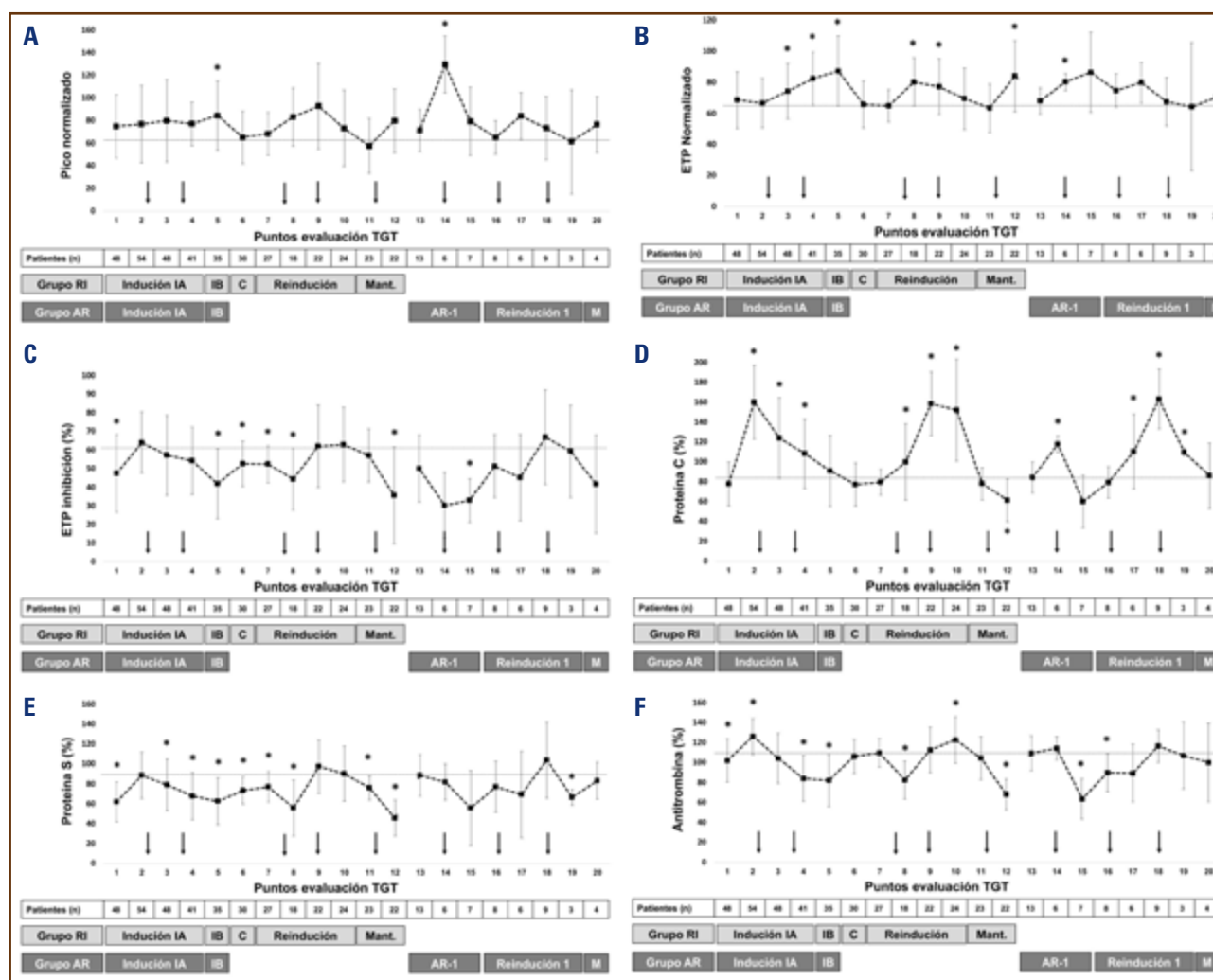


Fig. 1. A. Pico de trombina normalizado. B. Potencial endógeno de trombina (ETP) normalizado. C. Potencial endógeno de trombina inhibido; media de proteína C (D), proteína S (E) y antitrombina (F) durante el tratamiento de LLA pediátrica en pacientes de riesgo intermedio (RI) y alto riesgo (AR). La línea de puntos muestra los valores de los controles sanos. Los asteriscos muestran las diferencias estadísticamente significativas al compararlos con los controles sanos. Las fechas representan la administración de asparraginas pegilada (1.000 UI/m²).

TROMBOSIS

CO-244. Cuidando cuatro vidas. A propósito de dos gestantes con coagulopatía adquirida inusual

J. A. Martínez-Costa Montero; I. Romera Martínez; R. Forés Cachón; A. B. Bocanegra Pérez-Vizcaíno; I. Solano Almena; M. E. Marín Martínez; R. Abad Gómez; A. Beneítez; J. A. García Vela; C. Gómez Nicolás; R. F. Duarte Palomino; C. Fernández-Maqueda¹

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

Introducción: La antitrombina III (ATIII), un anticoagulante natural de síntesis hepática, ejerce un importante efecto anti-inflamatorio en el endotelio vascular lesionado, reduciendo la permeabilidad capilar. Sus niveles permanecen estables durante la gestación, aunque algunas mujeres presentan un descenso en la última fase del embarazo, con nadir el día del parto o en el posterior. Esta situación, conocida como deficiencia de ATIII inducida por la gestación (PIATD), se caracteriza por una activación de la coagulación y de la fibrinólisis de forma exagerada. Paralelamente, existe una disfunción endotelial con aumento de la permeabilidad vascular pudiendo llegar a aparecer edema, disfunción hepática y nefropatía por pérdida de proteína.

Objetivo: Caracterización clínica y diagnóstico diferencial de una coagulopatía adquirida poco frecuente en dos pacientes durante el puerperio inmediato.

Tabla 1. Evolución de parámetros analíticos del caso 1

	Plaquetas (150 x 10 ³ /μL- 400 x 10 ³ /μL)	TP (11.0 s-15.3 s)	APTT (29.2 s- 39.0 s)	Fibrinógeno (150 mg/dl-450 mg/dl)	Dímero D (100 ng/ml-500 ng/ml)	AT III (70 %-120 %)
Día del parto		26 s	47.8 s			
Día 2 post-parto		27 s	53.6 s	189 mg/dl		
Día 3 post-parto	116 x10 ³ /μL	28.6 s	59.6 s	144 mg/dl	5.72 ng/ml	9 %
Día 4 post-parto	154 x10 ³ /μL	23.1 s	52.7 s	173 mg/dl	8.03 ng/ml	15 %
Día 6 post-parto	128 x10 ³ /μL	17 s	43.6 s	264 mg/dl	2.82 ng/ml	28 %
Día 8 post-parto	163 x10 ³ /μL	14.2 s	40.9 s	373 mg/dl	1.34 ng/ml	57 %
Día 9 post-parto	263 x10 ³ /μL	13.3 s	39.8 s	495 mg/dl	0.86 ng/ml	81 %

Tabla 2. Evolución de parámetros analíticos del caso 2

	Plaquetas (150 x 10 ³ /μL-400 x 10 ³ /μL)	TP (11.0 s-15.3 s)	APTT (29.2 s-39.0 s)	Fibrinógeno (150 mg/dl-450 mg/dl)	Dímero D (100 ng/ml-500 ng/ml)	AT III (70 %-120 %)
Día 1 post-parto. Sin tratamiento	121 x10 ³ /μL	13.8 s	37.3 s	105 mg/dl	29.140 ng/ml	4 %
Día 2 post-parto. Tratamiento con AT-III	109 x 10 ³ /μL	14.5 s	34.6 s	109 mg/dl	28.349 ng/ml	89 %
Día 3 post-parto. Tratamiento con AT-III	139 x 10 ³ /μL	12.7 s	34.8 s	193 mg/dl	21.573 ng/ml	151 %
Día 6 post-parto	206 x 10 ³ /μL	10.7 s	35 s	428 mg/dl	2.163 ng/ml	108 %
Semana 3 post parto	257 x 10 ³ /μL	11 s	34.9 s	393 mg/dl		108 %

Material: Se recogen los datos clínicos y analíticos de dos pacientes diagnosticadas en 2019 y en 2023 de déficit de ATIII inducida por la gestación. Se estudian las cifras de ATIII y su correlación con los niveles de parámetros analíticos como el fibrinógeno o las plaquetas.

Resultados:

Caso 1. Primigesta de 34 años que los primeros días tras parto eutócico presenta dos pequeñas equimosis, edema en miembros inferiores, y datos de disfunción hepática (bilirrubina 3.1 mg/dl, ALT 172 U/L, AST 87 U/L, FA 366 U/L, GGT 128 U/L). Coagulación básica con datos de coagulopatía e hiperfibrinólisis: alargamiento del TP (26 seg) y de TTPA (59.6 seg), hipofibrinogenemia (144 mg/dl), elevación de dímero D (8000 ng/ml). Destaca una ATIII del 9 %. No datos de ETEV. Se observa también deficiencia de factores de síntesis hepática: F.II 37 %, F.VII 34 %, F.IX 46 %, F.X 38 %. Todo ello compatible con el diagnóstico de PIATD. La paciente presenta resolución espontánea del cuadro en los siguientes días, con normalización de la ATIII. La paciente ha presentado una segunda gestación sin volver a presentar PIATD (Tabla 1).

Caso 2. Primigesta de 27 años, que el primer día postparto presenta cefalea, vómitos, mioclonías, edema generalizado y oliguria con deterioro de la función renal (Cr 1,45 mg/dl), y de la función hepática (Br total 2.6 mg/dl, GPT 121 U/L, GOT 85 U/L). La paciente presenta también anemia y trombopenia leves (Hb

10,9 g/dL, plaquetas 109x10³/ul). Se descartan cuadros de preeclampsia/eclampsia, y cuadros de MAT asociadas al embarazo. Destaca una ATIII del 4 % en el día 1 post-parto e hipofibrinogenemia leve, con dosificación factorial normal. Se descarta ETEV. Tras el diagnóstico de PIATD, se inicia reposición con ATIII y fibrinógeno y tromboprofilaxis farmacológica, objetivando mejoría clínica y analítica. Seguimiento en consultas con resolución de las alteraciones (Tabla 2).

Conclusiones: La PIATD es un trastorno de evolución generalmente favorable. En mujeres que en el puerperio inmediato presenten datos de coagulopatía con hiperfibrinólisis, disfunción hepática y/o renal no debemos de olvidarnos hacer el diagnóstico diferencial con la PIATD.

CO-245. Evaluación del modelo automatizado TORADI-HIT en pacientes con sospecha de trombopenia inducida por heparina

Inés Martínez-Alfonzo; Nuria Revilla-Calvo; Rosa Vidal-Laso; Diego Rodríguez-Velasco; Sara Martín-Herrero; Pilar Llamas-Sillero

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una reacción adversa inmunomediada a la heparina que se asocia con alto riesgo de trombosis venosa y/o arterial. El diagnóstico se basa en la clínica (cuya probabilidad pretest se calcula mediante los score 4T y/o HEP) y en la detección de anticuerpos activadores de plaquetas (mediante inmunoensayos y/o test funcionales). El TORADI-HIT es un modelo predictivo de aprendizaje automatizado validado para calcular la probabilidad diagnóstica de HIT integrando información clínico-analítica y la detección de anticuerpos anti-PF4 mediante inmunoensayos (ELISA, PaGIA o CLIA).

Objetivo: Evaluar el modelo automatizado TORADI-HIT en pacientes con sospecha de HIT en los que se haya solicitado detección de anticuerpos anti-PF4.

Material: Estudio retrospectivo, unicéntrico, en 20 pacientes con sospecha clínica de HIT y estudio de anticuerpos anti-FP4 IgG mediante CLIA (HemosIL-AcuStar) desde enero-2021 hasta mayo-2023. Se calculó la escala clínica pretest 4T y HEP (trombocitopenia, momento de la caída del recuento plaquetario, trombosis y probabilidad de otras causas de trombocitopenia) así como el score TORADI-HIT (recuento de plaquetas (nadir), proteína C reactiva, resultado del CLIA, uso de heparina no fraccionada

(HNF), tiempo de la trombocitopenia desde la exposición a heparina y otras causas de trombocitopenia) a todos los pacientes y se correlacionó con los diagnósticos confirmados de HIT.

Resultados: Del total de pacientes ($n = 20$), la mayoría eran hombres ($n = 14$) con una mediana de edad de 71 años (IQR 61-76). La mitad de los pacientes fueron sometidos a una cirugía mayor y precisaron ingreso en UCI. Todos los pacientes estuvieron expuestos a heparina de bajo peso molecular (HBPM) y 6 (30 %) a HNF. El 50 % ($n = 10$) presentó CLIA positivo ($> 1 \text{ mL/mL}$), realizándose test funcional (HIPA) en 7/10, resultando positivo 4 casos. De los cuatro pacientes confirmados, el score pretest 4T fue de alto riesgo en 3 pacientes como alto riesgo e intermedio uno. Solo un paciente alto riesgo por el 4T no se confirmó. Sin embargo, con el score pretest HEP fue de alto riesgo en 13 pacientes (incluyendo los 4 TIH confirmados). Con respecto al algoritmo TORADI-HIT, de los 8 pacientes con alta probabilidad, 4 tenían una HIT confirmada y en 4 no se excluyó el diagnóstico. La media de probabilidad y CLIA en los pacientes confirmados fue del 99 % y 63 U/mL, respectivamente; mientras que los no confirmados tenían un 91 % de probabilidad y 14 U/mL de CLIA. Los pacientes 4 confirmados desarrollaron un evento trombotico frente a ninguna trombosis en los no confirmados (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes

	General <i>n</i> = 20	ESCALA 4T			ESCALA HEP		TORADI-HIT			
		Bajo (Score < 3) <i>n</i> = 11	Intermedio (Score: 4-5) <i>n</i> = 6	Alto (Score: 6-8) <i>n</i> = 3	Bajo (Score de -16 a -1) <i>n</i> = 7	Alto (Score de 2-19) <i>n</i> = 13	Ip (Prob. < 10 %) <i>n</i> = 7	Pp (Prob. 10-30) <i>n</i> = 4	P (Prob. 30-60 %) <i>n</i> = 1	Mp (Prob. > 60 %) <i>n</i> = 8
Edad (años), mediana (RIQ)	71 (61-76)	71 (68-77)	62 (56-75)	75 (71-75)	77 (71-79)	71 (59-74)	71 (68-73)	70 (52-78)	82	71 (58-75)
<i>Sexo, n (%)</i>										
Hombre	14 (70)	8 (73)	4 (67)	2 (67)	4 (57)	10 (77)	4 (57)	3 (75)	1 (100)	7 (88)
Mujer	6 (30)	3 (27)	2 (33)	1 (33)	3 (43)	3 (23)	3 (43)	1 (25)	0	1 (12)
Historia previa de trombosis	1 (5)	1 (9)	0	0	1	0	0	1 (25)	0	0
<i>Cirugía, n (%)</i>										
Cardíaca	9 (45)	5 (45)	1 (17)	3 (100)	3 (43)	6 (46)	4 (57)	0	1 (100)	4 (50)
Torácica (lobectomía)	2	1	0	1	1	1	0	0	0	2
Abdominal	2	0	0	2	0	2	0	0	0	2
Otros	2	1	1	0	0	2	2	0	0	0
Politraumatismo, <i>n (%)</i>	3	3	0	0	2	1	2	0	1	0
Politraumatismo, <i>n (%)</i>	2 (10)	1 (9)	1 (17)	0	1 (14)	1 (8)	1 (14)	0	0	1 (13)
Infección grave, <i>n (%)</i>	10 (50)	7 (67)	2 (33)	1 (33)	4 (57)	6 (46)	5 (71)	3 (75)	0	2 (25)
Ingreso en UCI, <i>n (%)</i>	10 (50)	7 (67)	2 (33)	1 (33)	5 (71)	5 (38)	2 (28)	3 (75)	0	6 (75)
<i>Tipo de heparina, n (%)</i>										
HBPM	14 (70)	7 (67)	4 (67)	3 (100)	5 (72)	9 (69)	6 (85)	1 (25)	1 (100)	6 (76)
HBPM/HNF	5 (25)	3 (27)	2 (33)	0	1 (14)	4 (31)	1 (14)	3 (75)	0	1 (12)
HNF	1 (5)	1 (9)	0	0	1 (14)	0	0	0	0	1 (12)

Continúa en la página siguiente

Tabla 1 (Cont.). Características de los pacientes

	General n = 20	ESCALA 4T			ESCALA HEP		TORADI-HIT			
		Bajo (Score < 3) n = 11	Intermedio (Score: 4-5) n = 6	Alto (Score: 6-8) n = 3	Bajo (Score de -16 a -1) n = 7	Alto (Score de 2-19) n = 13	Ip (Prob. < 10 %) n = 7	Pp (Prob. 10-30) n = 4	P (Prob. 30-60 %) n = 1	Mp (Prob. > 60 %) n = 8
Nadir plaquetas ($\times 10^9/L$), mediana (IQR)	54 (37-75)	50 (31-61)	75 (39-98)	44 (37-44)	61 (46-75)	44 (36-80)	58 (31-110)	53 (40-70)	76	42 (35-71)
PCR (mg/L), mediana (IQR)	70 (22-182)	37 (21-240)	93 (11-203)	88 (52-88)	34 (19-212)	122 (24-186)	101 (17-218)	23 (18-23)	12	122 (40-175)
CLIA (U/mL), mediana (IQR)	0,8 (0,18-23)	0,4 (0,1-0,5)	0,8 (0,1-28,5)	72 (42-72)	1 (0,3-6,6)	0,60 (0,1-37)	0,1 (0,1-0,2)	0,6 (0,4-0,9)	1,12	30 (8-64)
< 0,99 U/mL, n (%)	10 (48)	7 (64)	3 (50)	0	3 (43)	7 (54)	7 (100)	3 (75)	0	0
1,0-4,0 U/mL, n (%)	2 (9)	1 (9)	1 (17)	0	1 (14)	1 (8)	0	1 (25)	1 (100)	0
> 4,1 U/mL, n (%)	8 (38)	3 (27)	2 (33)	3 (75)	3 (43)	5 (38)	0	0	0	8
Trombosis, n (%)	4 (20)	0	1 (17)	3 (100)	0	4 (31)	0	0	0	4 (50)
HIPA, n (%)										
Positivo	4 (20)	0	1	3	0	4	0	0	0	4
Negativo	3 (15)	2	1	0	3	0	0	0	0	3
No realizado	13 (65)	9	4	0	4	9	7	4	1	1

CLIA: inmunoensayo anti-PF4 IgG (HemosIL-AcuStar); HBPM: heparina de bajo peso molecular; HIPA: tests de activación plaquetaria inducida por heparina; HNF: heparina no fraccionada; Ip: improbable; Mp: muy probable; P: probable; Pp: poco probable; RIQ: rango intercuartílico; UCI: unidad de cuidados intensivos. PCR: proteína C reactiva.

Conclusiones: La probabilidad diagnóstica de TIH con el algoritmo TORADI-HIT parece estar condicionada con los resultados en el inmunoensayo lo que podría sobreestimar el diagnóstico de HIT. Es necesario realizar comparaciones con otros inmunoensayos para poder comprobar estos resultados. El incluir otras variables clínicamente relevantes como la trombosis tal vez podría aumentar la precisión de estos algoritmos.

CO-246. Mutaciones recurrentes en deficiencia de antitrombina: origen y expansión, mutaciones fundadoras y hotspots

Esther Navarro Manzano; Belén de la Morena Barrio; José Padilla Ruiz; Pedro Garrido Rodríguez; Carlos Bravo Pérez; Rosa Cifuentes Riquelme; María Llamas López; Juan José Rojo Carrillo; María Luisa Lozano Almela; María Eugenia de la Morena Barrio; Javier Corral de la Calle

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

Introducción: La deficiencia de antitrombina (DAT) es una enfermedad rara causada principalmente por mutaciones puntuales en *SERPINC1*, que aumenta el riesgo de trombosis. Se diferencian 2 tipos de DAT: tipo I, con niveles disminuidos de AT en plasma, y tipo II, con AT variante en circulación sin o con

menor actividad anticoagulante. Las DAT-II suelen tener menor riesgo de trombosis y mayor prevalencia en la población general que las tipo I. La mayoría de las mutaciones que causan DAT son privativas de una sola familia, pero también hay mutaciones comunes en ciertas poblaciones, como Hungría (L131F), Finlandia (P73L) o África (T147A), todas causantes de DAT tipo II. El efecto fundador solo se ha descrito para 2 mutaciones de *SERPINC1*: L131F y T147A. La identificación y caracterización de mutaciones recurrentes podría proporcionar información sobre hotspots en *SERPINC1* y cómo se han propagado estas mutaciones.

Objetivo: Caracterizar mutaciones recurrentes en *SERPINC1*.

Materiales: Estudiamos 324 casos índices, principalmente españoles y polacos, con DAT causada por defectos moleculares en *SERPINC1*. Se seleccionaron las mutaciones identificadas en más de 5 pacientes, en los que se secuenció con nanoporos una PCR larga (6-7 Kb) que cubría la mutación. El análisis de haplotipos se hizo con herramientas bioinformáticas propias.

Resultados: Se identificaron 9 variantes recurrentes en 128 portadores no emparentados (39,5 % de DAT). Cinco cambios *missense* causaron deficiencias tipo II, 3 afectando la afinidad por la heparina (R79C, P73L, y L131F), y 2 defectos reactivos (A416S, R425H). Un cambio *missense* en el péptido señal causó DAT transitoria (V30E). Tres mutaciones recurrentes provocaban deficiencias tipo I por *splicing* aberrante (c.1154-14 C>T), generación de un codón prematuro (R161Stop) o un cambio *missense* (I386T). Las 3 mutaciones más frecuentes fueron de tipo

II: L131F (AT Budapest 3; $n = 36$), A416S (AT Cambridge II, $n = 23$), R79C (AT Toyama, $n = 20$). La presencia de un haplotipo intragénico común sugiere un efecto fundador para 3 mutaciones: L131F, hallada en sujetos romaní; I386T, hallada en pacientes polacos, y A416S. Se identificaron al menos dos alelos diferentes en portadores de c.1154-14 C>T; V30E, P73L, R79C, y R425H, siendo R161Stop la mutación con mayor número de alelos diferentes ($n = 4$).

Conclusiones: Las mutaciones recurrentes son frecuentes en DAT y mayoritariamente causan deficiencias tipo II con bajo riesgo trombótico. Sin embargo, también identificamos 3 mutaciones que causan deficiencias graves tipo I. Se identificó un posible efecto fundador en dos mutaciones específicas de población, AT Budapest III e I386T. Las dos mutaciones más frecuentes (AT Budapest III y AT Cambridge II) parecen tener un efecto fundador. Una posible ventaja selectiva, similar a la sugerida en polimorfismos proprotrombóticos como el Factor V Leiden, podría explicar la expansión de mutaciones recurrentes de *SERPINC1*. Además, la propagación en poblaciones aisladas o altamente consanguíneas también podría contribuir a la expansión de las mutaciones fundadoras. Por otro lado, se pueden proponer al menos cuatro orígenes para la deficiencia tipo I causada por la mutación R161Stop, lo que sugiere que este es un *hotspot* de *SERPINC1*.

Financiación: PI21/00174&PMP21/00052 (ISCIII&Next Generation UE); 21886/PI/22 (Fundación Séneca).

CO-247. Elevada prevalencia de trastornos congénitos de glicosilación en pacientes con deficiencia de antitrombina: implicaciones diagnósticas y terapéuticas

María Llamas López¹; Carlos Bravo Pérez¹; A. Miñano Navarro¹; J. Pagan²; E. Wypasek³; B. Signes⁴; E. García⁵; I. Martínez Martínez¹; Belén de la Morena Barrio¹; Pedro Garrido Rodríguez¹; V. Vicente¹; A. Undas²; María Luisa Lozano¹; Javier Corral¹; María Eugenia de la Morena Barrio¹

¹Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Morales Messeguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. CIBERER-ISCIII. Murcia, España. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Morales Messeguer. Murcia, España. ³The John Paul II Hospital. Kraków, Polonia. ⁴Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, España. ⁵Servicio de Hematología. Hospital La Paz. Madrid, España

Introducción: La antitrombina (AT) es una N-glicoproteína con función anticoagulante cuya deficiencia, considerada como un desorden monogénico (*SERPINC1*) y dominante, incrementa el riesgo trombótico. Sin embargo, hasta el 25 % de los casos no presentan alteraciones moleculares en *SERPINC1*. En estudios previos demostramos que la hipoglicosilación reduce los niveles de AT incrementando el riesgo trombótico. Esta alteración se ha detectado en pacientes con trastornos de glicosilación (CDG), un desorden sindrómico recesivo muy raro y grave que afecta a

diferentes proteínas y sistemas, y que suele diagnosticarse en la infancia.

Objetivo: Identificar y caracterizar CDGs en pacientes con deficiencia de AT.

Material: Estudiamos 424 pacientes no relacionados con deficiencia de AT. Se analizó el gen *SERPINC1* mediante secuenciación de 1.^a, 2.^a y 3.^a generación y MLPA. La hipoglicosilación de la AT se evaluó mediante Western blot y se validó con tratamiento con PNGase F. La hipoglicosilación de otras proteínas (FXI, α 1-antitripsina, y transferrina -Tf-) se estudió por Western blot o HPLC. En los casos con hipoglicosilación se secuenciaron los genes de la N-glicosilación mediante NGS (panel de 74 genes), o secuenciación del exoma.

Resultados: En 86 casos de deficiencia de antitrombina no se identificaron alteraciones en *SERPINC1*. De estos, 34 presentaron formas hipoglicosiladas de AT y otras proteínas hepáticas. Siete pacientes (P1-P7) presentaron mutaciones bialélicas clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas en 6 genes relacionados con la N-glicosilación e implicados en CDG: *PMM2*; *MPI*; *ALG12*, *ALG13*; *GALT* (2 casos) y *PGM1*, que apoyaría el correspondiente diagnóstico de CDG. Todos estos casos no presentaban retraso psicomotor, o era leve, pero la mayoría habían sufrido eventos trombóticos (Tabla 1, ver página siguiente). Aunque la mayor parte de CDGs no tienen tratamiento, destacamos que 3 de las formas identificadas de CDGs en estos pacientes (MPI-CDG, PGM1-CDG y GALT-CDG) podrían beneficiarse de tratamientos específicos y sencillos: suplementación oral con manosa o galactosa y eliminación de galactosa de la dieta, respectivamente. En 3 de los 4 pacientes identificados con CDG potencialmente tratables (MPI-CDG; y 2 casos GALT-CDG), el tratamiento incrementó los niveles de AT y redujo la hipoglicosilación de todas las proteínas afectadas, conllevando a la retirada del tratamiento anticoagulante. El paciente PGM1-CDG está valorando inicio de tratamiento con galactosa. Un paciente de 58 años (P8) con trombosis múltiples, en diálisis por síndrome Goodpasture, deficiencia de AT y con altos niveles de formas hipoglicosiladas de Tf, era portador bialélico de 2 mutaciones missense en el gen *HK3* (Tabla 1), implicado en la formación de manosa-6P, un gen no identificado hasta ahora como causante de CDG (Fig. 1, ver página siguiente).

Conclusiones: Los resultados de una de las cohortes más extensas de casos con deficiencia de AT muestran que al menos el 1.9 % (9.3 % si los pacientes no tienen defecto en *SERPINC1*), son CDG no diagnosticados previamente y tienen manifestaciones clínicas atípicas. Estos resultados avalan la sospecha de este desorden entre los pacientes con trombosis y deficiencia de AT sin mutaciones en *SERPINC1*, y confirman que el diagnóstico de CDGs está infradiagnosticado. Además, identificamos un posible nuevo tipo de CDG: HK3-CDG. Finalmente, destacamos que el 50 % de CDGs identificados con esta estrategia, tienen un tratamiento sencillo que reduce los defectos de glicosilación y restaura los niveles de AT, con impacto más allá sistema hemostático.

Financiación: PI21/00174 (ISCIII&FEDER); 21886/PI/22 (Fundación Séneca).

Tabla 1. Características de los pacientes CDGs identificados en la cohorte de pacientes con deficiencia de AT								
Paciente	Sexo	Edad	Trombosis	Otras alteraciones	Anti-FXa	Asialo Tf (%)	Di/Tri Tf	Mutaciones CDG
P1	V	29	TVP rec	Moderado retraso psicomotor	50	8.0	14.4	<i>PMM2</i> R141H&C241S
P2	M	29	No	Cardiopatía, escoliosis	57	1.5	2.6	<i>ALG12</i> V26D homoz
P3	M	32	TEP	Crohn	69	3.6	4.1	<i>MPI</i> R219Q&I398T
P4	M	35	No	Sangrados	64	0	3.8	<i>ALG13</i> I72M homoz
P5	M	67	TV mesentérica	Hipotiroidismo, tras tiroiditis de Hashimoto	64	1.6	2.1	<i>GALT</i> N314D& c.-119_-116delGTCA
P6	M	1	TV cerebrales	--	30	42.2	55	<i>GALT</i> R328C&K285N
P7	M	52	TEP rec	Atrofia cerebelosa, impotencia sexual, esteatosis hepática	57	2.78	27.6	<i>PGM1</i> Y420H&R221C&I88V&E90V
P8	V	58	TV rec	S. Goodpasture	50	6.2	4.8	<i>HK3</i> E635K&G281R

Homoz: homocigosis.

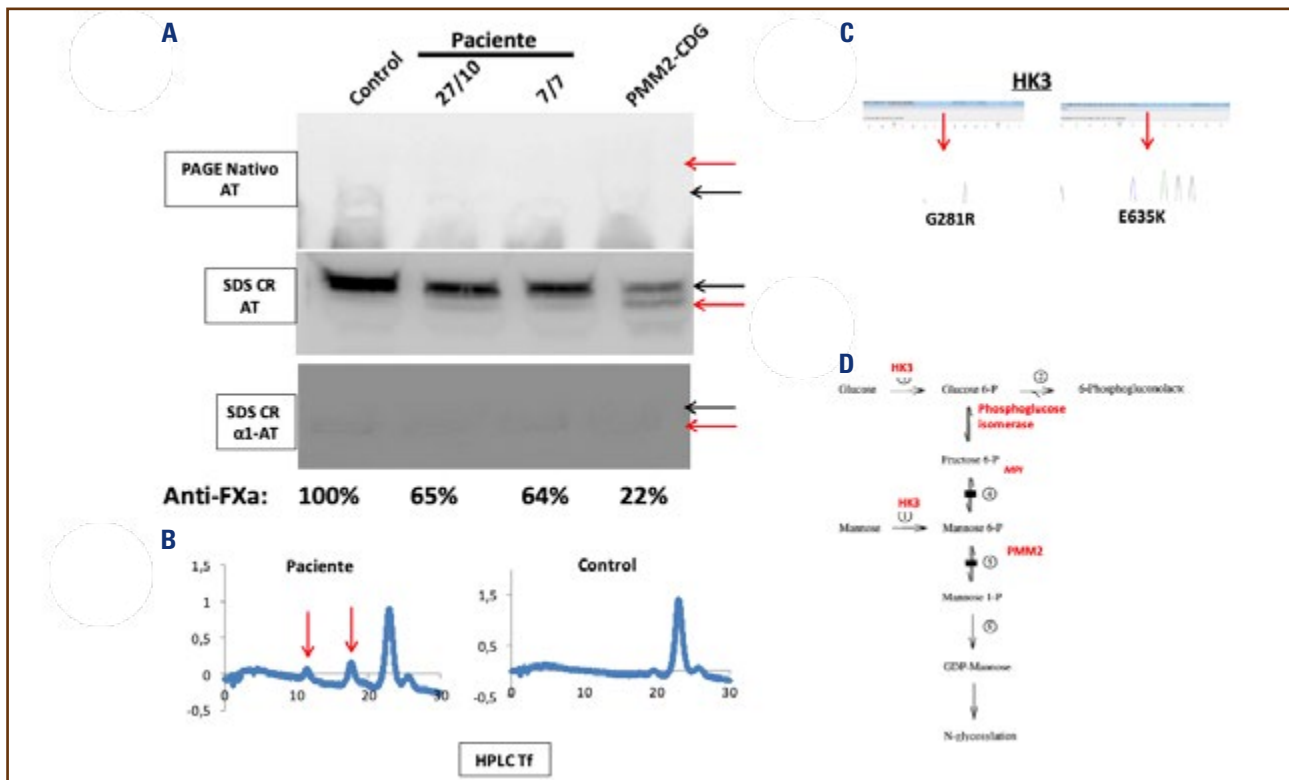


Fig. 1. Identificación del primer paciente HK3-CDG: formas hipoglicosiladas plasmáticas de AT. (A) Western Blot donde se observa la hipoglicosilación de la AT del paciente HK3-CDG, (B) antitripsina y transferrina, (C) mutaciones en HK3, y (D) localización de la enzima hexokinasa 3 en la ruta de formación del precursor del N-glicano.

CO-248. La ratio neutrófilo-linfocito como biomarcador independiente de riesgo de eventos adversos en pacientes con fibrilación auricular

Eva Soler Espejo¹; Lucía García Tomás¹; Sara Caracena López¹; Ana Monreal Bernal¹; Francisco Marín Ortuño²; María Luisa Lozano Almela¹; José Miguel Rivera Caravaca³; Vanessa Roldán Schilling¹

¹Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. Murcia. ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. CIBERCV. IMIB-Pascual Parrilla. Murcia. ³Facultad de Enfermería. Universidad de Murcia. CIBERCV. IMIB-Pascual Parrilla. Murcia

Introducción: La respuesta inflamatoria sistémica juega un papel fundamental en el desarrollo, mantenimiento y progresión de la fibrilación auricular (FA). La ratio neutrófilo-linfocito (RNL) es un índice hematimétrico de fácil obtención que ha demostrado ser un biomarcador inflamatorio/inmunológico predictor de complicaciones y mortalidad en diversas patologías. En este contexto, algunas investigaciones recientes sugieren que una RNL elevada se asocia a un impacto pronóstico desfavorable en pacientes con FA.

Objetivo: Nuestro objetivo fue evaluar si una elevación en la RNL se relaciona con un incremento en el riesgo de eventos adversos en pacientes con FA.

Material: Estudio de cohortes que incluyó pacientes con FA no valvular que iniciaban tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de la vitamina K (AVK) entre julio de 2016 y junio de 2018. La RNL se determinó como el cociente entre la cifra de neutrófilos y linfocitos del hemograma inmediatamente anterior al inicio del tratamiento anticoagulante. Se establecieron tres categorías: RNL baja (< 3), intermedia (3-5) y elevada (> 5). Los eventos adversos primarios durante 2 años de seguimiento fueron los ictus isquémicos y/o accidentes isquémicos transitorios (AIT), las hemorragias mayores, la muerte cardiovascular y la muerte por cualquier causa, así como un evento combinado entre ictus isquémico/AIT, hemorragia mayor y muerte por cualquier causa.

Resultados: Se incluyeron 1050 pacientes (51,4 % mujeres; mediana de edad de 77 [70-83] años). De estos, el 18,1 % (190) tenían una RNL elevada. En comparación con los pacientes con RNL baja o intermedia, los pacientes con RNL elevada tuvieron tasas más altas de muerte cardiovascular (4,5 vs 7,1 vs 12,1; $p = 0,002$), mortalidad por cualquier causa (9,1 vs 17,2 vs 32,6; $p < 0,001$), y evento combinado entre ictus isquémico/AIT, hemorragia mayor y muerte por cualquier causa (17,2 vs 26,8 vs 42,6; $p < 0,001$) durante el seguimiento. Sin embargo, no se produjeron diferencias significativas en ictus isquémicos/AIT (6,1 vs 7,5 vs 5,3; $p = 0,610$) ni hemorragia mayor (5,3 vs 7,5 vs 7,9; $p = 0,334$) entre los grupos de pacientes en función de la RNL (Tabla 1). Los análisis de regresión de Cox multivariable demostraron que una RNL elevada (es decir, > 5) se asociaba de forma independiente con un mayor riesgo de muerte por cualquier causa (HR 2,78; IC 95 % 1,88-4,10; $p < 0,001$), muerte cardiovascular (HR 1,91; IC 95 % 1,05-3,49; $p = 0,034$) y evento combinado (HR 2,11; IC 95 % 1,54-2,89; $p < 0,001$) (Fig. 1).

Tabla 1. Efectos adversos según la RNL

	RNL baja (< 3)	RNL intermedia (3-5)	RNL elevada (> 5)	p-valor
n (%)**				
Ictus isquémico/AIT	31 (6,1)	18 (7,5)	10 (5,3)	0,610
Hemorragia mayor	27 (5,3)	18 (7,5)	15 (7,9)	0,334
Muerte CV	23 (4,5)	17 (7,1)	23 (12,1)	0,002
Muerte total	46 (9,1)	41 (17,2)	62 (32,6)	< 0,001
Combinado*	87 (17,2)	64 (26,8)	81 (42,6)	< 0,001

AIT: accidente isquémico transitorio; CV: cardiovascular. *Combinado: ictus isquémico/AIT, hemorragia mayor y/o muerte por cualquier causa. **Expresado como número de eventos por 100 pacientes durante un periodo de 2 años.

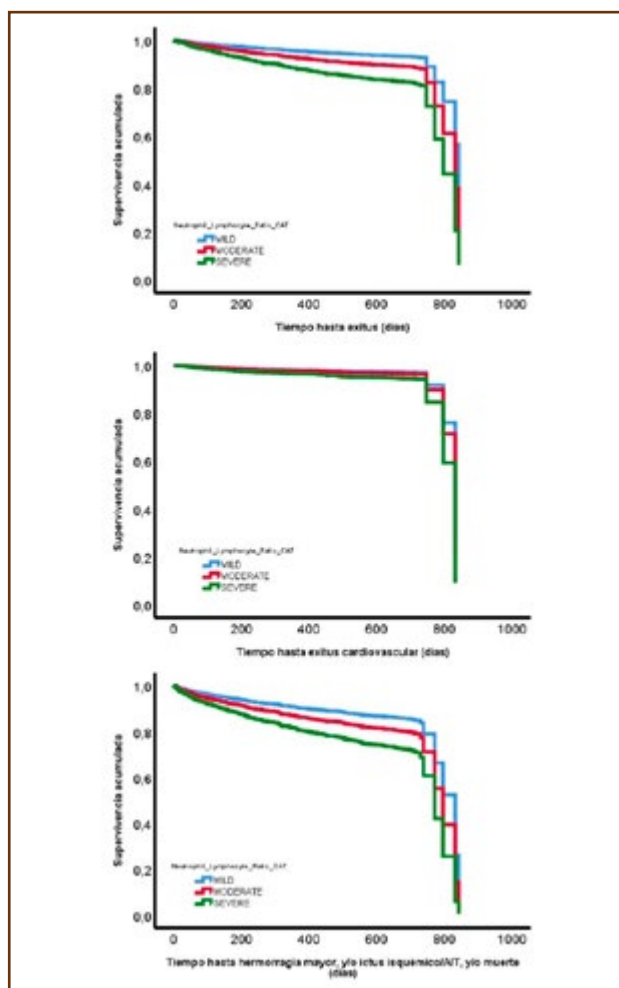


Fig. 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la RNL para eventos adversos primarios. A. Muerte por cualquier causa. B. Muerte cardiovascular. C. Evento combinado de ictus isquémico/AIT, hemorragia mayor y/o muerte por cualquier causa.

Conclusiones: En esta cohorte prospectiva de pacientes con FA, la RNL elevada aumentó significativamente el riesgo de presentar eventos clínicos adversos a los dos años de seguimiento. Además, el incremento en la RNL tiene valor pronóstico independiente a factores pronósticos clásicos. Es necesario validar el papel pronóstico de la RNL en cohortes multicéntricas, evaluar su integración con otros biomarcadores y profundizar en la comprensión de sus bases biológicas.

CO-249. Análisis transcriptómico de vesículas extracelulares de plasma (biopsia líquida) para la identificación de la etiología del ictus isquémico

Florencio J. D. Machado¹; Juan Marta-Enguita¹; Carmen Roncal¹; José A. Rodríguez²; José A. Páramo¹; Rebeca Bermejo²; Roberto Muñoz-Arrondo²; Javier Marta-Moreno³; Nuria Aymerich²; Beatriz Zandío²; María Herrera²; Josune Orbe¹

¹Laboratorio de Aterotrombosis. CIMA Universidad de Navarra. Pamplona.

²Departamento de Neurología. Hospital Universitario de Navarra. IDISNA.

³Departamento de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet. IIS-Aragón. Zaragoza

Introducción: El ictus isquémico (IS), debido a la obstrucción de una arteria cerebral por un trombo, causa una alta morbi-mortalidad en el mundo. Hasta el 40 % de los IS son de origen desconocido, lo que complica su tratamiento. Las vesículas extracelulares (EV) son nanopartículas que pueden participar en el proceso trombótico y contienen material genético de la célula de origen. El estudio de su contenido podría ayudar a definir un patrón molecular personalizado que guíe a los clínicos en el diagnóstico y la estrategia terapéutica de cada paciente.

Objetivo: Realizar un análisis transcripcional de las EV circulantes según la etiología del IS para evaluar su firma molecular y establecer nuevos biomarcadores diagnóstico.

Material: Las EV se aislaron por centrifugación (2x20.000 g, 70 min) a partir de plasma libre en plaquetas, y se caracterizaron mediante *nanoparticle tracking analysis* (NTA), citometría de flujo y western blot (WB). La secuenciación se realizó con un protocolo adaptado de MARS-Seq RNA-Seq. Tras el análisis de expresión diferencial donde se compararon EVs de origen cardioembólico (CE, $n = 10$), aterotrombótico (AT, $n = 6$) o de origen indeterminado (ESUS, $n = 5$) frente al resto de grupos, se seleccionó un gen implicado en la activación y proliferación de linfocitos, sobreexpresado en las EVs de origen CE, para determinar la proteína codificada en las EVs mediante WB, en circulación por ELISA ($n = 127$) y en trombos de trombectomías por inmunohistoquímica. Además, se estudió su papel sobre la respuesta endotelial (TeloHAEC) a estímulos inflamatorios e hipoxia, así como el efecto de su inhibición sobre la trans migración de leucocitos, permeabilidad del endotelio, y la formación/lisis del coágulo por ROTEM.

Resultados: Las EV aisladas presentaban marcadores específicos de EV y eran principalmente de origen plaquetar y eritrocitario, con un tamaño medio de $130,4 \pm 2,2$ nm. Se encontraron

388 transcritos diferencialmente expresados en las EV de pacientes CE ($p < 0,05$) y 351 en las de AT ($p < 0,05$). Tras seleccionar un gen relacionado con la respuesta inmunológica aumentado significativamente en las EV de pacientes CE, detectamos mediante WB la proteína codificada por el gen en las EV de pacientes con IS. Los niveles circulantes de esta proteína estaban significativamente aumentados en pacientes con ictus CE vs los AT y en los trombos de pacientes CE respecto a AT ($p < 0,05$). La hipoxia indujo la expresión de este gen en células endoteliales ($p < 0,05$) y su inhibición redujo la trans migración de monocitos a través del endotelio, así como su permeabilidad ($p < 0,05$). Finalmente, el bloqueo de la proteína con un anticuerpo neutralizante redujo el tiempo de formación del coágulo, su firmeza máxima y el tiempo de lisis por tPA.

Conclusiones: El análisis transcriptómico de las EV circulantes de pacientes con IS permite identificar potenciales biomarcadores diagnóstico de la etiología del IS, que mejoren el diagnóstico y la estrategia terapéutica de estos pacientes.

Financiación: ISCIII (PI22/00436), cofinanciado por ERDF, "A way to make Europe", RICORs-ictus (RD21/0006/0008), CI-BERCV (CB16/11/00371), y Virto Group (Navarra, Spain).

CO-250. Aplicación del método de clústeres jerárquicos para determinar la existencia de diferentes perfiles de pacientes con tromboembolismo venoso en la serie RETROVE

Carla Moret Puig¹; Sergi Mojal García²; Dolors Llobet Lorente¹; Juan Antonio Millón Caño¹; José Manuel Soria Fernández³; Juan Carlos Souto Andrés¹

¹Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Barcelona. ²Institut d'Investigació Biomèdica de Sant Pau. Barcelona. ³Unitat de Genòmica de Malalties Complexes. IIB -Sant Pau. Barcelona

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una entidad heterogénea y multifactorial, con aproximadamente un 25 % de riesgo de recurrencia a los 5 años del primer evento. Actualmente no existen métodos de clasificación de los pacientes que nos permitan predecir qué pacientes van a presentar una recurrencia, y uno de los motivos podría ser la heterogeneidad de las características clínicas y analíticas de los pacientes que presentan ETV.

Objetivo: Determinar si existen perfiles diferenciados de pacientes con ETV (heterogeneidad fenotípica) en la serie RETROVE y describir sus características clínicas y analíticas.

Material: RETROVE es un estudio de casos y controles no apareado de 400 pacientes con ETV y 400 controles representativos de la población general, con datos recogidos entre 2012 y 2016, e incluye un total de 100 variables clínicas, biomarcadores plasmáticos y genéticos. Se aplicó el método de análisis de clústeres jerárquicos en el subconjunto de casos. Utilizando la distancia euclidiana y el algoritmo de vinculación de Ward, se identificaron los posibles perfiles de pacientes con ETV, los cuales pueden diferir en sus características clínicas y analíticas. Se incluyeron todas

aquellas variables que presentaban una correlación de Spearman inferior a 0.5 para evitar sesgos y redundancias en los resultados. Los análisis se realizaron con el programa R v4.3.0.

Resultados: Se incluyeron en el análisis de clústeres las 42 variables no correlacionadas entre ellas y se encontraron tres grupos claramente diferenciados (Fig. 1): el clúster A, el más numeroso con 189 pacientes, el clúster B con 149 pacientes y el clúster C con 64 pacientes. Un paciente con datos atípicos quedó sin clasificar. El clúster A se caracterizó por unos niveles de TTPA, PFA-ADP, plaquetas y DNA libre ligeramente superiores respecto los clústeres B y C. El clúster B presentó unos valores de IMC, Edad, Factor V coagulativo, homocisteína, proteína C, Factor Von Willebrand (FvW), FvW-CoR y ratio FvW/Adams13 más elevados que en los grupos A y C. El clúster B también presentó una mayor incidencia de hipertensión arterial y los niveles de vitamina B12 más bajos. Finalmente, el clúster C presentó los niveles de eosinófilos, Vitamina B12 y ácido fólico más elevados, y unos valores de homocisteína y reticulocitos de alta intensidad (HFRCT) más bajos respecto los grupos A y B. También mostró una menor presencia de grupo sanguíneo O (Tabla 1). No se encontraron diferencias significativas de algunos biomarcadores clásicos, como FVIII o RPCA, por presentarse homogéneos en la mayoría de casos con ETV.

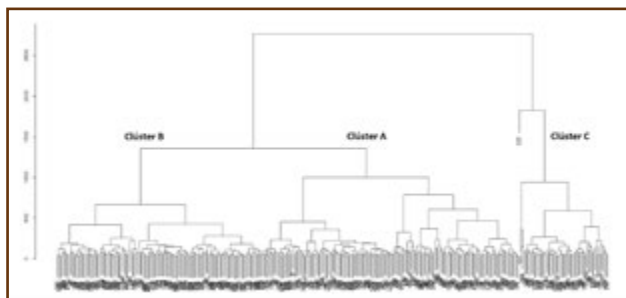


Fig. 1. Dendrograma del análisis de clústeres jerárquicos basado en las características clínicas y marcadores de laboratorio de los pacientes con ETV.

Tabla 1. Características fenotípicas con significación estadística y relevancia clínica de los tres grupos identificados en el análisis de clústeres jerárquicos				
Variables continuas	Clúster A (n = 186) Med (P ₂₅ -P ₇₅)	Clúster B (n = 149) Med (P ₂₅ -P ₇₅)	Clúster C (n = 64) Med (P ₂₅ -P ₇₅)	p-valor (*)
IMC	27.3 (24.0-30.9)	28.9 (25.8-31.3)	27.5 (24.5-29.4)	0.015
Edad	61 (40-75)	68 (55-79)	58 (37-74)	< 0.001
APTT	0.97 (0.91-1.02)	0.94 (0.89-0.98)	0.95 (0.90-0.99)	0.002

Continúa en la columna siguiente

Tabla 1 (Cont.). Características fenotípicas con significación estadística y relevancia clínica de los tres grupos identificados en el análisis de clústeres jerárquicos				
Variables continuas	Clúster A (n = 186) Med (P ₂₅ -P ₇₅)	Clúster B (n = 149) Med (P ₂₅ -P ₇₅)	Clúster C (n = 64) Med (P ₂₅ -P ₇₅)	p-valor (*)
F-V Coag.	100 (88-112)	108 (95-123)	99 (85-117)	< 0.001
F-IX Coag.	138 (122-160)	149 (134-171)	134 (117-150)	< 0.001
Homocisteína	11.6 (9.3-14.7)	12.7 (10.6-16.75)	10.4 (8.7-12.9)	< 0.001
Vit. B12	309 (276-349)	216 (178-246)	480 (440-538)	< 0.001
Ácido fólico	12.9 (9.5-18.2)	12.4 (9.5-16.6)	14.9 (12.0-20.3)	0.012
Proteína C	123 (107-140)	130 (118-147)	124 (109-140)	0.007
FvW	179 (135-228)	207 (161-250)	192 (153-253)	0.009
FvW-CoR	130 (107 - 178)	161 (116 - 213)	130 (112 - 206)	0.012
ratio FvW/Adams13	211 (140-327)	284 (170-380)	213 (142-332)	0.003
PFA-ADP	77 (65 - 88)	71 (64 - 83)	73 (63 - 85)	0.039
Plaquetas	237 (199 - 276)	222 (197 - 264)	205 (177 - 267)	0.020
Reticulocitos de alta intensidad	0.70 (0.20-1.20)	0.60 (0.30-1.10)	0.30 (0.15-0.70)	0.004
Eosinófilos	0.14 (0.08-0.22)	0.14 (0.09-0.22)	0.19 (0.10-0.29)	0.036
DNA libre	314 (285-363)	291 (275-314)	292 (274-308)	< 0.001
GenTM-Peak	87 (58-128)	74 (45-106)	92 (55-153)	0.018
GenTM-ETP	390 (250-563)	322 (207-465)	397 (238-636)	0.013
GenTM-ETP inhibidor	71.4 (59.9-80.1)	75.0 (65.6-82.0)	69.9 (54.0-81.2)	0.020
Variables categóricas	n (%)	n (%)	n (%)	
Grupo sanguíneo (O)	52 (28.0%)	33 (22.1%)	8 (12.5%)	0.034
Hipertensión arterial	71 (38.2%)	84 (56.4%)	22 (34.4%)	< 0.001

Conclusiones: En el estudio RETROVE se han observado 3 clústeres: el clúster A, con diferencias en variables relacionadas con las plaquetas y las NETs; el clúster B, con pacientes de más edad y peso, vitamina B12 baja con homocisteína elevada y variables relacionadas con FvW y el clúster C, pacientes con eosinófilos y reticulocitos altos, factores madurativos elevados y homocisteína baja y grupo ABO no O. El análisis de clústeres podría ayudar en el establecimiento de patrones con relevancia clínica, especialmente en cuanto a distintos riesgos de recidiva.

Becas de “Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y competitividad: PI 12/00612, PI 15/00269 y PI 21/01772”.

CO-251. Aplicación de métodos de aprendizaje automático supervisado basados en árboles de decisión para la clasificación de las variables asociadas a la aparición de trombosis venosa en el estudio RETROVE

Carla Moret Puig¹; Sergi Mojal García²; Dolors Llobet Lorente¹; Juan Antonio Millón Caño¹; José Manuel Soria Fernández²; Juan Carlos Souto Andrés¹

¹Unitat d’Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ²Institut d’Investigació Biomèdica de Sant Pau. Barcelona. ³Unitat de Genòmica de Malalties Complexes. IIB -Sant Pau. Barcelona

Introducción: La predicción individual del riesgo de sufrir una enfermedad compleja es un objetivo aún no conseguido con suficientes garantías para su aplicabilidad en la práctica clínica. Los métodos de análisis basados en Inteligencia Artificial (IA) suponen una nueva y poderosa vía de estudio para alcanzar este difícil reto.

Objetivo: Realizar un algoritmo predictor del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) mediante IA.

Material: Se aplicaron los métodos de aprendizaje automático supervisado basados en árboles de decisión “árbol de decisión simple” (SDT), “Bagged Trees” (BT), “Random Forest” (RF) y “XG-Boost” (XGB) en el estudio RETROVE (Riesgo de Enfermedad TROMboembólica VENosa). Este es un estudio prospectivo de 400 casos con ETV y 400 controles no apareados obtenidos de la población general, reclutados entre 2012 y 2016. Se analizaron un total de 100 variables clínicas, biomarcadores plasmáticos y genéticos. Los modelos se implementaron con el programa R-V 4.2.1 utilizando la librería “Tidy Models”.

Resultados: El modelo SDT presentó un área bajo la curva (AUC) de 0.909 en el conjunto de validación, con una precisión (% de pacientes bien clasificados) del 83.1 % (Sensibilidad: 88.8 %, Especificidad: 77.5 %). Las variables que resultaron más importantes fueron el FcVIII, el Factor de Von-Willebrand (FVW), los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y la homocisteína (Fig. 1). El modelo BT presentó una AUC de 0.961, con una precisión del 86.2 % (Sens: 87.5 %, Esp: 85 %). Las variables más importantes fueron el FcVIII, el FVW, el FVW-Cofactor de la Ristocetina (FVW-CoR) y la ratio FVW / ADAMTS-13. El modelo RF presentó una AUC de 0.965, con una precisión del 90.6 % (Sens: 96.2 %, Esp 85 %). Las variables consideradas más

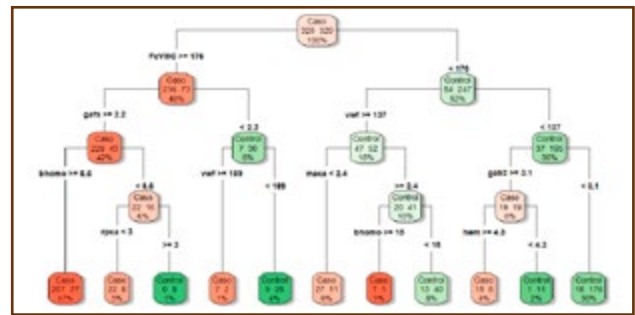


Fig. 1. Resultados del árbol de decisión simple.

importantes fueron el FcVIII, el FVW-CoR, el FVW y la Resistencia a la Proteína C Activada (RPCA). El modelo XGB presentó una AUC de 0.955, con una precisión del 89.4 % (Sens: 90 %, Esp: 88.8 %). Las variables más importantes fueron el FcVIII, los AAF, la RPCA y el FVW (Figs. 2 y 3).

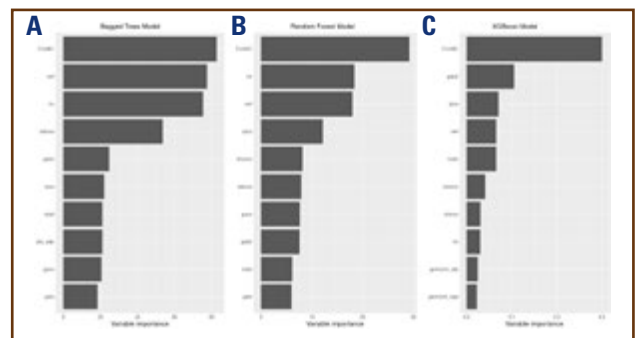


Fig. 2. Variables resultantes de los modelos “Bagged Trees (A)”, “Random Forest (B)” y “XG-Boost (C)” por orden de importancia.

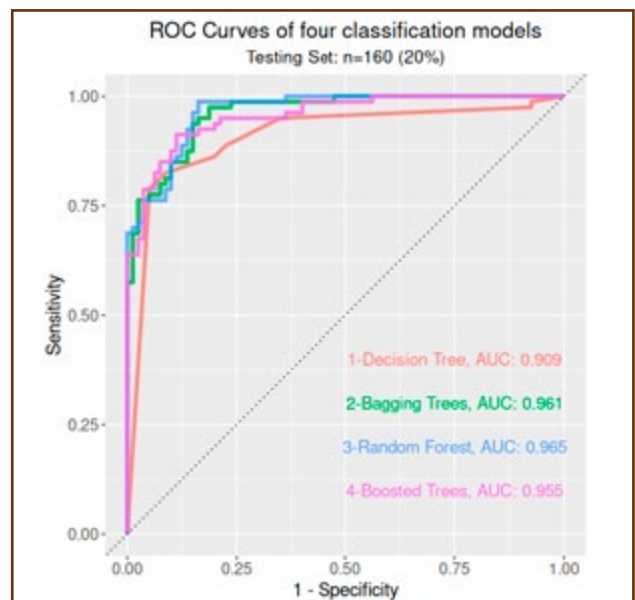


Fig. 3. Comparación de las curvas ROC entre los diferentes modelos.

Conclusiones: En nuestra serie de datos, los modelos basados en árboles de decisión mostraron una gran capacidad de discriminación de las variables entre los pacientes con trombosis y los controles, mostrándose superiores los modelos basados en múltiples árboles respecto al árbol de decisión simple. El modelo “Random Forest” fue el que presentó una mayor capacidad de discriminación en el conjunto de validación, con una AUC de 0.965.

Becas de “Instituto de Salud Carlos III”. Ministerio de Economía y competitividad: PI 12/00612, PI 15/00269, PI 21/01772.

CO-252. Evaluación de los niveles de biomarcadores de NETosis y su potencial aplicación en la evaluación del curso clínico de pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado

Bárbara Mc Cormack¹; Sarai Tomás-Pérez¹; Julia Oto²; Aitor Cuadros-Lozano³; Raquel Herranz²; Cristina Aghabayan³; Eva González-Cantó¹; Fernando Cana⁴; María Castaño⁴; Isabel Alemán-Cabrera⁴; Nuria Santonja⁵; Alejandro Herreros-Pomares⁶; Antoni Lluca⁷; Martín Götte²; José Mari-Alexandre⁸; Pilar Medina⁹; Juan Gilabert-Estellés⁹

¹Laboratorio de Investigación en Biomarcadores en Reproducción, Ginecología y Obstetricia. Fundación de Investigación. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia, España. ²Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascul. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Universidad de Münster. Alemania. ³Laboratorio de Investigación en Biomarcadores en Reproducción, Ginecología y Obstetricia. Fundación de Investigación. Hospital General Universitario de Valencia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Consorcio Hospital General Universitario de València. Valencia, España. ⁴Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascul. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España. ⁵Servicio de Anatomía Patológica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia, España. ⁶Laboratorio de Oncología Ginecológica. Departamento de Oncología. KU Leuven, Bélgica. ⁷Unidad Multidisciplinar de Cirugía Oncológica Pélvica Abdominal (MUAPOS). Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón, España. ⁸Laboratorio de Investigación en Biomarcadores en Reproducción, Ginecología y Obstetricia. Fundación de Investigación. Hospital General Universitario de Valencia. Servicio de Anatomía Patológica. Consorcio Hospital General Universitario de València. Valencia, España. ⁹Laboratorio de Investigación en Biomarcadores en Reproducción, Ginecología y Obstetricia. Fundación de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia, España

Introducción: Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en circulación, con un rol bien establecido en la defensa del organismo. Recientemente se demostró que intervienen en la progresión del cáncer a través de un proceso de liberación de trampas extracelulares (NET) llamado NETosis. Se ha sugerido que la NETosis podría ser un prerrequisito para el establecimiento de metástasis en el omento en estadios iniciales del cáncer de ovario seroso de alto grado (COSAG), el subtipo más letal de cáncer de ovario. No obstante, se desconoce su rol en estadios avanzados.

Objetivo: Caracterizar el perfil de biomarcadores de NETosis en biofluidos de pacientes con COSAG avanzado con o sin neoadyuvancia.

Material: Se analizaron muestras pareadas de plasma y líquido peritoneal (LP), de 40 mujeres control y 45 pacientes con estadios avanzados de COSAG de las cuales 13 habían recibido y 32 no habían recibido tratamiento neoadyuvante (TN). Se cuantificaron los niveles de cinco biomarcadores de NETosis: ADN libre circulante (cfDNA, Quant-iT PicoGreen dsDNA kit), nucleosomas (Cell Death Detection ELISA PLUS kit), calprotectina (Human Calprotectin ELISA kit), mieloperoxidasa (MPO) (Human MPO ELISA kit) e histona 3 citrulinada (citH3), y evaluamos sus diferencias con el programa SPSS (v.21). Finalmente, se creó una puntuación de NETosis (NETosis-score) para evaluar la capacidad discriminativa entre los grupos clínicos de estos biomarcadores.

Resultados: En plasma, las pacientes con COSAG presentaron una mayor concentración de cfDNA [(mediana 1690.5 ng/mL; Q1-Q3, 1565.7-1986.5) vs. (1541.1 ng/mL; 1452.0-1683.3), $p < 0.001$], citH3 [(0.81 UA; 0.48-1.18) vs. (0.51 UA; 0.40-0.67), $p = 0.014$], y calprotectina [(2336.4 ng/mL; 1512.3-3730.0) vs. (1286.1 ng/mL; 836.0-1835.8), $p < 0.001$] respecto de las controles (Fig. 1). En LP de pacientes se observó un aumento de todos los biomar-

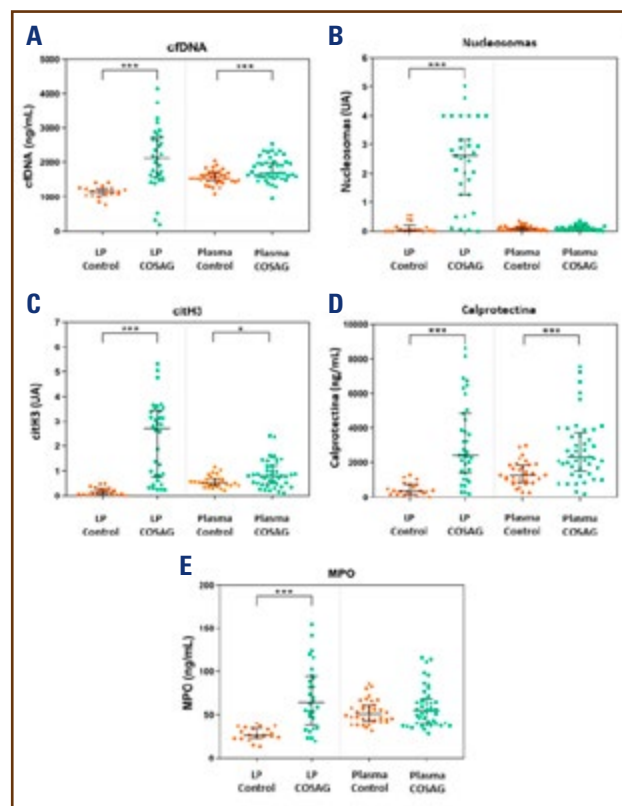


Fig. 1. Biomarcadores de NETosis en muestras de líquido peritoneal (LP) y plasma de pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado (COSAG) ($n = 35$ y $n = 45$, respectivamente) y mujeres control ($n = 21$ y $n = 40$ respectivamente). A. ADN libre de células (cfADN). B. Nucleosomas. C. Histona 3 citrulinada (citH3). D. Calprotectina. E. Mieloperoxidasa (MPO). UA: unidades arbitrarias. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; Test U de Mann-Whitney.

dores: cfDNA [(2128.9 ng/mL; 1551.2-2728.3) vs. (1148.2 ng/mL; 1035.2-1237.8), $p < 0.001$], nucleosomas [(2.62 UA; 1.27-3.18) vs. (0.05 UA; 0.00-0.21), $p < 0.001$], calprotectina [(2434.2 ng/mL; 1406.6-4844.4) vs. (364.3; 176.8-719.8), $p < 0.001$], MPO [(64.6 ng/mL; 37.8-94.5) vs. (26.4; 23.7-34.6), $p < 0.001$], y citH3 [(2.70 ng/mL; 0.76-3.43) vs. (0.020 ng/mL; 0.06-0.46), $p < 0.01$] (Fig. 1). Notablemente, el TN redujo los niveles de biomarcadores de NETosis principalmente a nivel sistémico (plasma) en comparación con el ambiente tumoral (LP) (Fig. 1). La puntuación del NETosis-score en LP permitió diferenciar claramente las mujeres COSAG de las control empleando un valor de corte del 23 % (NETosis-score > 23 = pacientes con COSAG). Actualmente, estamos realizando estudios *in vitro* para evidenciar el papel de la NETosis en la progresión tumoral del COSAG.

Conclusiones: Existe un aumento de los marcadores de NETosis en los biofluidos de pacientes con COSAG avanzado, principalmente en el ambiente tumoral, que podría estar involucrado en la progresión del COSAG. Asimismo, la diferencia en los niveles de biomarcadores entre pacientes con y sin TN evidencia el efecto del tratamiento a nivel sistémico, aunque su efecto es bastante limitado en el ambiente tumoral (LP). Por último, el NETosis-score ha demostrado ser eficaz a la hora de diferenciar entre grupos clínicos.

ISCIII-FEDER (PI20/00075, FI21/00171, PI22/01872), GVA (ACIF/2018/275, ACIF/2020/216), Premio FIHGUV (2021), Amunt, SETH (2020, 2021), Alexander von Humboldt Foundation, REA (No. 101064216), AECC.

CO-253. Niveles aumentados de citoquinas en líquido peritoneal de pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario seroso de alto grado: correlación positiva con biomarcadores de NETosis

Bárbara Mc Cormack¹; Sarai Tomás-Pérez¹; Julia Oto²; Aitor Cuadros-Lozano³; Raquel Herranz²; Eva González-Cantó¹; Cristina Aghabayan³; María Castaño⁴; Isabel Alemán-Cabrera⁵; Susana Torres-Martínez⁵; Alejandro Herreros-Pomares⁶; Antoni Lluca⁷; José María-Alexandre⁸; Pilar Medina⁹; Juan Gilabert-Estellés⁹; Juan Gilabert-Estellés⁹

¹Laboratorio de Investigación en Biomarcadores en Reproducción, Ginecología y Obstetricia. Fundación de Investigación. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia, España. ²Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Universidad de Münster. Alemania. ³Laboratorio de Investigación en Biomarcadores en Reproducción, Ginecología y Obstetricia. Fundación de Investigación. Hospital General Universitario de Valencia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Consorcio Hospital General Universitario de València. Valencia, España.

⁴Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España. ⁵Servicio de Anatomía Patológica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia, España. ⁶Laboratorio de Oncología Ginecológica. Departamento de Oncología. KU Leuven, Bélgica. ⁷Unidad Multidisciplinar de Cirugía Oncológica

Pélvica Abdominal (MUAPOS). Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón, España. ⁸Laboratorio de Investigación en Biomarcadores en Reproducción, Ginecología y Obstetricia. Fundación de Investigación. Hospital General Universitario de Valencia. Servicio de Anatomía Patológica. Consorcio Hospital General Universitario de València. Valencia, España. ⁹Laboratorio de Investigación en Biomarcadores en Reproducción, Ginecología y Obstetricia. Fundación de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia, España

Introducción: El cáncer de ovario seroso de alto grado (COSAG) es el cáncer ginecológico más letal y uno de los tumores más protrombóticos. Este tipo de tumor se extiende por la cavidad peritoneal siguiendo la dinámica del líquido peritoneal (LP), que es el biofluido más representativo del ambiente tumoral (AT). Se ha descrito ampliamente que, en el AT, los neutrófilos pueden participar en la inmunotrombosis y la progresión del cáncer mediante la extrusión de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) en un proceso denominado NETosis. Resultados previos en modelos murinos de cáncer de ovario sugieren que el tumor primario puede secretar citoquinas específicas (G-CSF, GRO α , IL-8, MCP-1) al AT, desencadenando el reclutamiento de neutrófilos y la inducción de la NETosis en la cavidad peritoneal.

Objetivo: Identificar si los niveles de citoquinas relacionadas con la NETosis están aumentados en el AT de pacientes con COSAG y desentrañar su potencial asociación con biomarcadores de NETosis.

Material: Se analizaron muestras de LP de pacientes con COSAG avanzado sin tratamiento neoadyuvante (TN) ($n = 36$), con TN ($n = 13$) y mujeres control ($n = 21$). Para la cuantificación simultánea de las 7 citoquinas seleccionadas (G-CSF, GRO α , IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1 y TNF α) se empleó el MILLIPLEX Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A (Millipore, HCYTA-60K-10). Los niveles de biomarcadores de NETosis se cuantificaron mediante ensayo de detección fluorimétrica (DNA libre circulante, cfADN) y ELISA (nucleosomas, histona 3 citrulinada, calprotectina y mieloperoxidasa). Se creó una escala de NETosis (NETosis-score) para considerar el comportamiento conjunto de los niveles de biomarcadores de NETosis siguiendo métodos ya publicados [1]. Los análisis estadísticos se realizaron con R (v.3.6.2).

Resultados: En comparación con las mujeres de control, las pacientes con COSAG sin TN presentaron una concentración significativamente mayor de GRO α [(mediana 33,83 pg/mL; Q1-Q3, 14,54-79,93) vs. (14,79; 9,86-20,78), $p = 0,004$], IL-6 [(2866,48; 537,47-7520,86) vs. (26,68; 7,39-44,46), $p < 0,001$], IL-8 [(88,96; 42,48-191,56) frente a (5,56; 3,46-10,77), $p < 0,001$] y TNF α [(60,12; 44,71- 82,73) vs. (12,53; 10,45-22,29), $p < 0,001$], respectivamente (Fig. 1, ver página siguiente). Considerando a las pacientes con COSAG sin TN y las mujeres control, se observó una correlación positiva entre las 4 citoquinas (Spearman- $\rho \geq 0,389$; $p \leq 0,011$) y entre las citoquinas y todos los biomarcadores de NETosis medidos (Spearman- $\rho \geq 0,361$; $p \leq 0,039$). En estas pacientes, los niveles de citoquinas se comportaron en congruencia con los 3 grupos del NETosis-score (baja, intermedia y alta) siendo inferiores en el grupo bajo y aumentando gradualmente en los grupos intermedio y alto, respectivamente ($p < 0,001$).

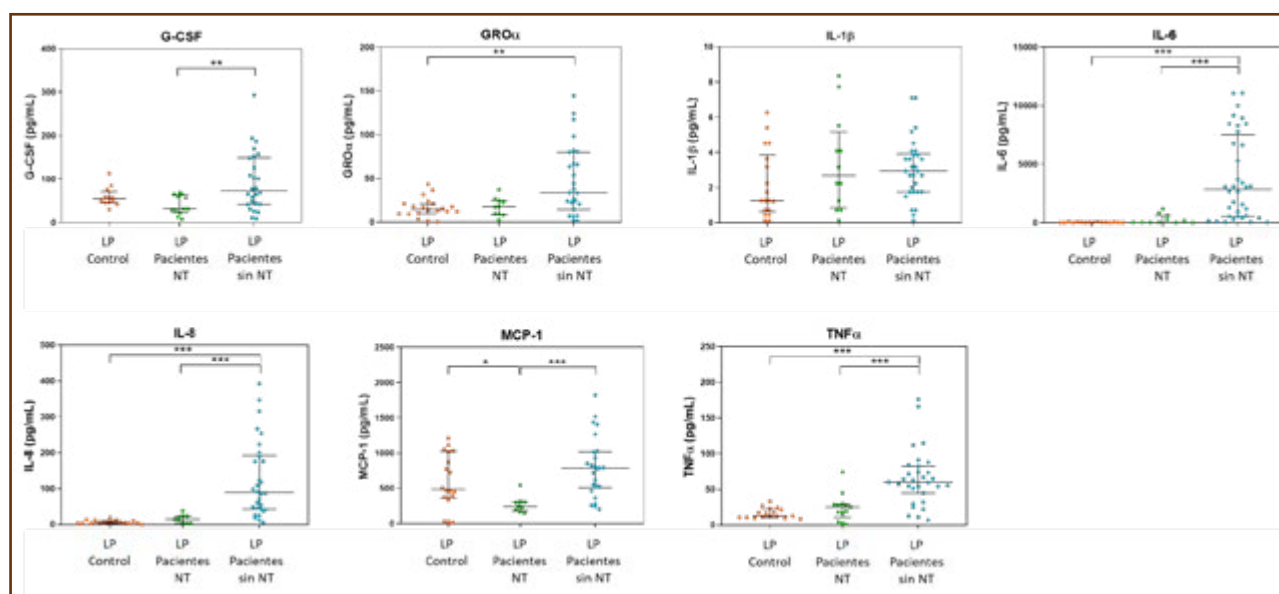


Fig. 1. Niveles de citoquinas relacionadas con la NETosis en muestras de líquido peritoneal de mujeres control ($n = 21$), pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado con tratamiento neoadyuvante (TN) ($n = 13$) y sin TN ($n = 36$). *** $p < 0,001$; ** $p < 0,005$; * $p < 0,05$; prueba U de Mann-Whitney.

Conclusiones: El aumento de los niveles de GRO α , IL-6, IL-8 y TNF α observado en el LP de pacientes con COSAG avanzado demuestra su presencia en el AT de dichas pacientes. Asimismo, la correlación positiva descrita entre las 4 citoquinas y los biomarcadores de NETosis sugieren su posible implicación en la inducción de NETosis en la cavidad peritoneal. En conjunto, demostramos que GRO α , IL-6, IL-8 y TNF α están presentes en el AT de COSAG y que podrían estar implicadas en el reclutamiento de neutrófilos y en la inducción de NETosis, favoreciendo así la progresión del COSAG mediante la estimulación de la inmunotrombosis local.

ISCIII-FEDER (PI20/00075, FI21/00171, PI22/01872), GVA (ACIF/2018/275, ACIF/2020/216), Premio FIHGUV (2021), Amunt, SETH (2020, 2021), Alexander von Humboldt Foundation, REA (No. 101064216), AECC.

CO-254. Los pacientes con tumores urológicos presentan un aumento en los marcadores de hipercoagulabilidad e inflamación

Isabel Alemán-Cabrera¹; Raquel Herranz¹; Julia Oto¹; Fernando Cana¹; María Castaño¹; Antonio Moscardó; Emma Plana²; Patricia Ibiza-Guijarro; Luis Gómez-Cambrero³; César D. Vera-Donoso¹; Pau Martínez-Rodríguez; Manuel Martínez-Sarmiento²; Santiago Bonanad⁴; Pilar Medina⁵

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ³Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁴Servicio de Urología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁵Servicio de Urología. Hospital de Manises. Manises, Valencia

Introducción: La progresión tumoral promueve la existencia de un estado de hipercoagulabilidad subclínica. Además, dicha hipercoagulabilidad también es un elemento clave en la progresión tumoral, más allá de la trombosis asociada a cáncer. Las proteínas de la coagulación parecen desempeñar múltiples funciones en la progresión tumoral y la metástasis, aunque los estudios son muy limitados y nada se ha descrito respecto a los tumores urológicos.

Objetivo: El objetivo del estudio fue analizar la disregulación de un amplio perfil de proteínas hemostáticas y variables analíticas en pacientes con tumores urológicos.

Material: Reclutamos 70 pacientes con cánceres urológicos (38 con cáncer vesical, 20 de próstata y 12 renal) antes de ser sometidos a cirugía, y 42 controles sanos. Cuantificamos un perfil de 81 variables: 25 parámetros de bioquímica sanguínea, 24 parámetros de hemograma completo, 8 parámetros de la hemostasia y 24 marcadores de la coagulación, anticoagulantes naturales y fibrinólisis (fibrinógeno, dímero D, FVIII, FVII, FXIII, FVW, proteína C, proteína S, antitrombina, plasminógeno, PAI-1, α 2-antiplasmina y ADAMTS13).

Resultados: Comparado con los controles, los pacientes con tumores urológicos mostraron un aumento significativo de proteína C reactiva ($p = 0.010$), leucocitos (0,007), neutrófilos (0,010), monocitos (0,039), TTPA (0,010), fibrinógeno (0,010), dímero D (0,039), α 2-antiplasmina (0,017), creatinina (0,025), ApoB/ApoA1 (0,03904), ácido úrico (0,021) y triglicéridos (0,031); y una reducción del % eosinófilos (0,005), ApoA1 (0,0001) y CHCM (0,020). A diferencia de estudios previos, no observamos diferencias en los niveles de FVIII. Al analizar los parámetros según los distintos tipos de tumores, los pacientes con cáncer vesical mostraron las mayores diferencias, mientras que los pacientes con cáncer renal mostraron los niveles más altos de PAI-1 y los pacientes con cáncer de próstata los niveles más altos de FXIII. No observamos diferencias en

los niveles de anticoagulantes naturales proteína C, proteína S o antitrombina.

Conclusiones: Los pacientes con un cáncer urológico activo presentan un aumento en los recuentos celulares sanguíneos, así como en los marcadores de hipercoagulabilidad e inflamación. La activación de un estado hipercoagulable subclínico difiere entre los tipos de tumores, probablemente contribuyendo de manera diferente a la tumorigénesis. Estos marcadores podrían ser útiles para la monitorización de los pacientes, aunque se necesitan estudios adicionales en cohortes más amplias que validen nuestros hallazgos.

ISCIII-FEDER (PI20/00075, FI21/00171), GVA-CIA-CIF/2021/192 and SETH.

CO-255. Los NETs aumentan la proliferación celular en el cáncer vesical y aumentan la citotoxicidad de las células de urotelio sano, modificando el estado procoagulante del entorno tumoral

Raquel Herranz¹; Patricia Ibiza-Guijarro¹; María Castaño¹; Isabel Alemán-Cabrera¹; Fernando Cana¹; Julia Oto¹; Emma Plana²; Santiago Bonanad³; Pau Martínez-Rodríguez⁴; César D. Vera-Donoso⁵; Manuel Martínez-Sarmiento⁵; Pilar Medina

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ³Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁴Servicio de Urología. Hospital de Manises. Manises, Valencia. ⁵Servicio de Urología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: Los *neutrophil extracellular traps* (NETs) de pacientes con cáncer contribuyen a la progresión tumoral y promueven un estado protrombótico.

Objetivo: Valorar el papel de los NETs en la proliferación de células de cáncer vesical (CV) y de urotelio sano y analizar cambios en su potencial procoagulante.

Material: Aislamos neutrófilos de sangre de 3 voluntarios sanos e indujimos NETosis con PMA. Tratamos con concentraciones crecientes de NETs 2 líneas celulares de CV (T24, más agresiva y 5637, menos agresiva) y una de urotelio sano (SV-HUC-1) para evaluar su efecto sobre la proliferación celular con el ensayo de la fosfatasa ácida. Recogimos medio condicionado (MC) de las células con y sin tratamiento y evaluamos su potencial coagulante con el test de generación de trombina (TGT, Stago).

Resultados: Concentraciones bajas de NETs (0,0 1ng/ml) aumentaron la proliferación de las células T24 ($p = 0,0390$), mientras que se precisaron concentraciones mucho más altas de NETs (10 y 50 ng/ml) para aumentar la proliferación en las células sanas ($p = 0,0160$ y $p = 0,0003$). Además, una concentración de NETs de 200 ng/ml indujo la muerte solo de las células sanas ($p = 0,0348$). No observamos diferencias en proliferación en la línea 5637. Com-

parado con el pool de plasmas, el MC de todas las líneas celulares aumentó la generación de trombina por la vía extrínseca, tanto al ser tratadas con NETs como sin tratamiento ($p \leq 0,0041$). Los NETs disminuyeron la capacidad de generar trombina del MC de las células T24 (Peak, $p \leq 0,0023$) pero no modificaron el potencial procoagulante de las células 5637. En las células de urotelio sano, el tratamiento con concentraciones elevadas de NETs (200 ng/ml) aumentó la muerte celular y convirtió el MC en más procoagulante (Peak y ETP, $p \leq 0,001$). Estos efectos se observan también en la vía intrínseca pero menos pronunciados, lo que refuerza que el efecto observado es debido a las sustancias liberadas por las células y no a los NETs que podrían seguir presentes en el MC.

Conclusiones: Las células agresivas de CV son muy sensibles a concentraciones bajas de NETs, aumentando su proliferación celular y disminuyendo el potencial procoagulante de su entorno, posiblemente al no liberar moléculas procoagulantes al medio. Sin embargo, las células sanas requieren concentraciones más altas de NETs para modificar su comportamiento, mostrando mayor muerte celular y una mayor hipercoagulabilidad de su entorno. Estudios en modelos más complejos revelarán cómo los NETs presentes en el microambiente del CV afectan a la progresión tumoral y al desarrollo de trombosis.

ISCIII-FEDER (PI20/00075, FI21/00171), GVA-CIA-CIF/2021/192 y SETH.

CO-256. El cáncer vesical y los NETs inducen un estado procoagulante que podría agravar la progresión tumoral y la trombosis asociada a cáncer

María Castaño¹; Raquel Herranz¹; Patricia Ibiza-Guijarro¹; Isabel Alemán-Cabrera¹; Fernando Cana¹; Julia Oto¹; Emma Plana²; Santiago Bonanad³; Pau Martínez-Rodríguez⁴; César D. Vera-Donoso⁵; Manuel Martínez-Sarmiento⁵; Pilar Medina¹

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ³Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁴Servicio de Urología. Hospital de Manises. Manises, Valencia. ⁵Servicio de Urología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: Los neutrófilos de pacientes con cáncer producen más *neutrophil extracellular traps* (NETs), que a su vez potencian el crecimiento tumoral y la metástasis. Tanto las células tumorales como los NETs parecen promover la trombosis.

Objetivo: Evaluar el potencial procoagulante de las células tumorales de cáncer vesical (CV) y de los NETs.

Material: Evaluamos su capacidad procoagulante por las vías extrínseca e intrínseca en el test de generación de trombina (TGT, CAT, Thrombinoscope), añadiendo 60 µl de plasma y 20 µl

de las siguientes condiciones: NETs inducidos con PMA a partir de neutrófilos aislados de un individuo sano, células de 2 líneas de CV (T24, más agresiva y 5637, menos agresiva) y una de urotelio sano (SV-HUC-1) a distintas concentraciones (50, 25 y 12,5 células/ μ l), y medio condicionado de las células.

Resultados: Todas las líneas celulares aceleran (lag time y ttPeak acortados y VelIndex aumentado) e inducen una mayor generación de trombina (ETP y Peak) que el pool de plasmas de forma dosis-dependiente, y este efecto es mayor por la vía extrínseca. Su medio condicionado potencia aún más este efecto. Al analizar el MRI [Peak/(ttPeak-lagtime)] que refleja mejor el potencial protrombotico de las células tumorales, observamos el mismo efecto (Fig. 1 A-F). Al comparar las tres líneas, las células tumorales inician antes la generación de trombina (lagtime) y generan mayor trombina que la línea sana, y todas ellas más que

el pool de plasmas (ETP, Peak). Este efecto sigue siendo mayor por la vía extrínseca (Fig. 1 A-F). Los NETs aceleran (lag time y ttPeak acortados y VelIndex aumentado) e inducen una mayor generación de trombina (Peak) por la vía intrínseca, aunque no generan más cantidad total de trombina (ETP) (Fig. 1 G-H).

Conclusiones: Las células tumorales expresan moléculas en superficie que aceleran e inducen una mayor generación de trombina, y liberan a su entorno moléculas que potencian aún más este efecto procoagulante. Dichas moléculas favorecen la activación de la coagulación en mayor medida por la vía extrínseca. Los NETs aceleran e inducen un mayor pico de generación de trombina por la vía intrínseca. Todo ello podría favorecer la progresión tumoral y la trombosis asociada a cáncer.

ISCIII-FEDER (PI20/00075, FI21/00171), GVA-CIACIF/2021/192 y SETH.

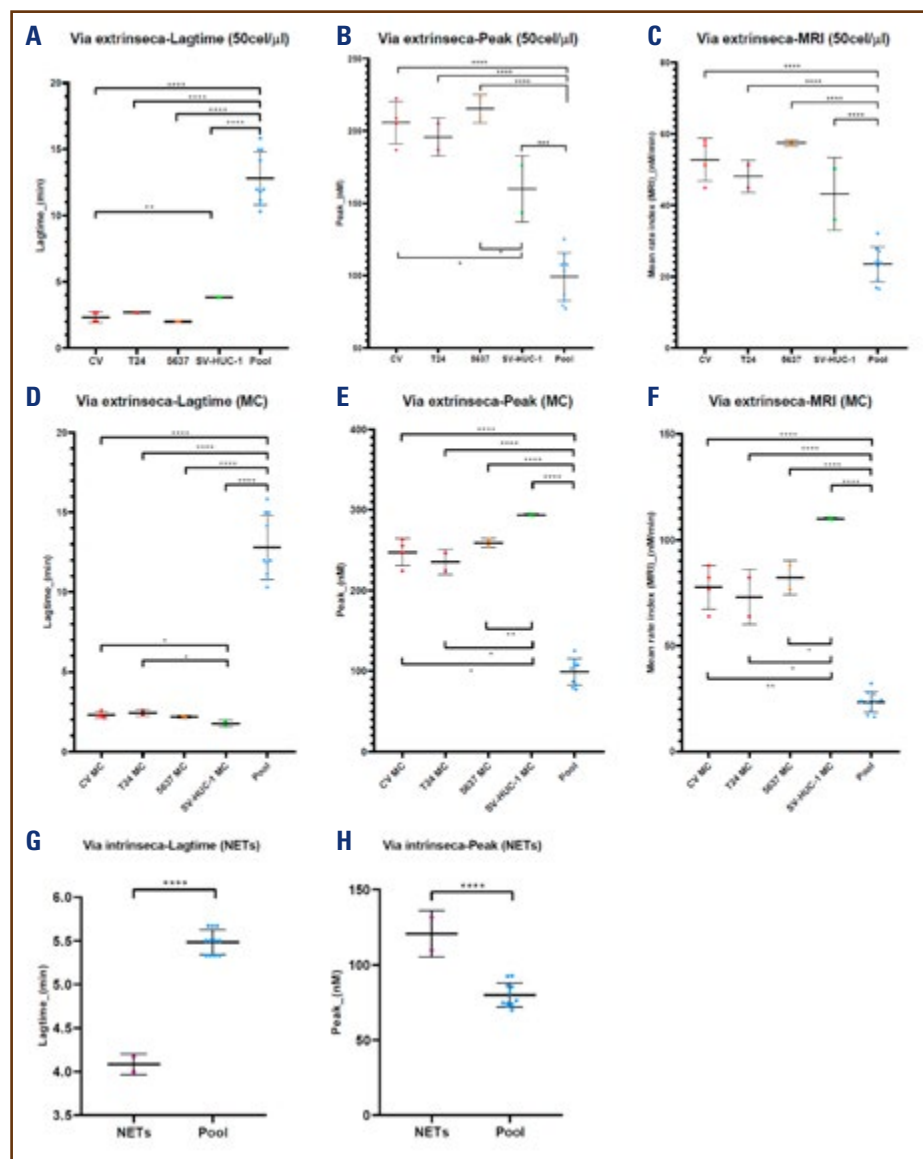


Fig. 1. Efecto sobre el test de generación de trombina de las diferentes condiciones estudiadas. Efecto de las líneas celulares por la vía extrínseca sobre: A lagtime, B Peak, C MRI. Efecto de los medios condicionados de las líneas celulares por la vía extrínseca sobre: D lagtime, E Peak, F MRI. Efecto de los NETs por la vía intrínseca sobre: G lagtime, H Peak.

CO-257. Nuevos biomarcadores de trombosis y sus mecanismos subyacentes en cáncer gástrico avanzado

David Zaragoza Huesca¹; Julia Peñas Martínez¹; Pedro Garrido Rodríguez²; Paula Jiménez Fonseca³; Eva Martínez de Castro⁴; Manuel Sánchez Cánovas¹; Laura Visa⁵; Ana Custodio⁶; Ana Fernández Montes⁷; María Luisa Lozano¹; Constantino Martínez¹; Rocío González Conejero¹; Alberto Carmona Bayonas¹; Irene Martínez Martínez²

¹Centro Regional de Hemodonación. Departamento de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. ²Centro Regional de Hemodonación. Departamento de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. CIBERER-ISCIII. IMIB-Arrixaca. Murcia. ³Departamento de Oncología Médica. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias—ISPA. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ⁴Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ⁵Departamento de Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona. ⁶Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. CIBERONC CB16/12/00398. Madrid. ⁷Departamento de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

Introducción: Existe una alta incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en los pacientes con cáncer gástrico avanzado (CGA), pero la predicción del riesgo trombótico es insuficiente considerando solo variables clínicas.

Objetivo: Identificar nuevos biomarcadores que permitan mejorar la predicción del riesgo trombótico y ayudar a identificar nuevas dianas terapéuticas en CGA.

Material: Realizamos un array de expresión (Clariom D Human) en 97 biopsias de tumor primario al diagnóstico de pacientes con CGA, para comparar 48 pacientes con TEV y 49 pacientes sin TEV, seleccionados mediante *propensity score matching* desde el registro AGAMENON. Los genes sobreexpresados en TEV se transfectaron en células de cáncer gástrico AGS y Kato-III. Tras incubar estas células con plasma, realizamos ensayos de generación de trombina y fibrinólisis. Validamos el potencial efecto de miRNAs sobreexpresados en pacientes con TEV, transfectando un mimic del miRNA en las células con expresión endógena de su potencial diana, señalada por TargetScanHuman. Finalmente, aislamos vesículas extracelulares (VE) de AGS y Kato-III transfectadas establemente con el gen del miRNA, y las incubamos con células que expresaban su diana para determinar la expresión de la misma.

Resultados: En un análisis estratificado en subtipos histopatológicos (intestinal y difuso) de la cohorte global, seleccionando genes con *p*-valor < 0.05 y que apareciesen en ambos subtipos, identificamos 5 genes sobreexpresados en pacientes con TEV (Fig. 1). La sobreexpresión de *CDC45*, *EPS8*, *PRKD3* y *SDCBP* en las células AGS (subtipo histopatológico intestinal) (Fig. 2A, ver página siguiente) no modificó la generación de trombina en plasma (Fig. 2B), pero sí redujo significativamente (*p*-valor < 0.05) la fibrinólisis inducida por el control de células nu-

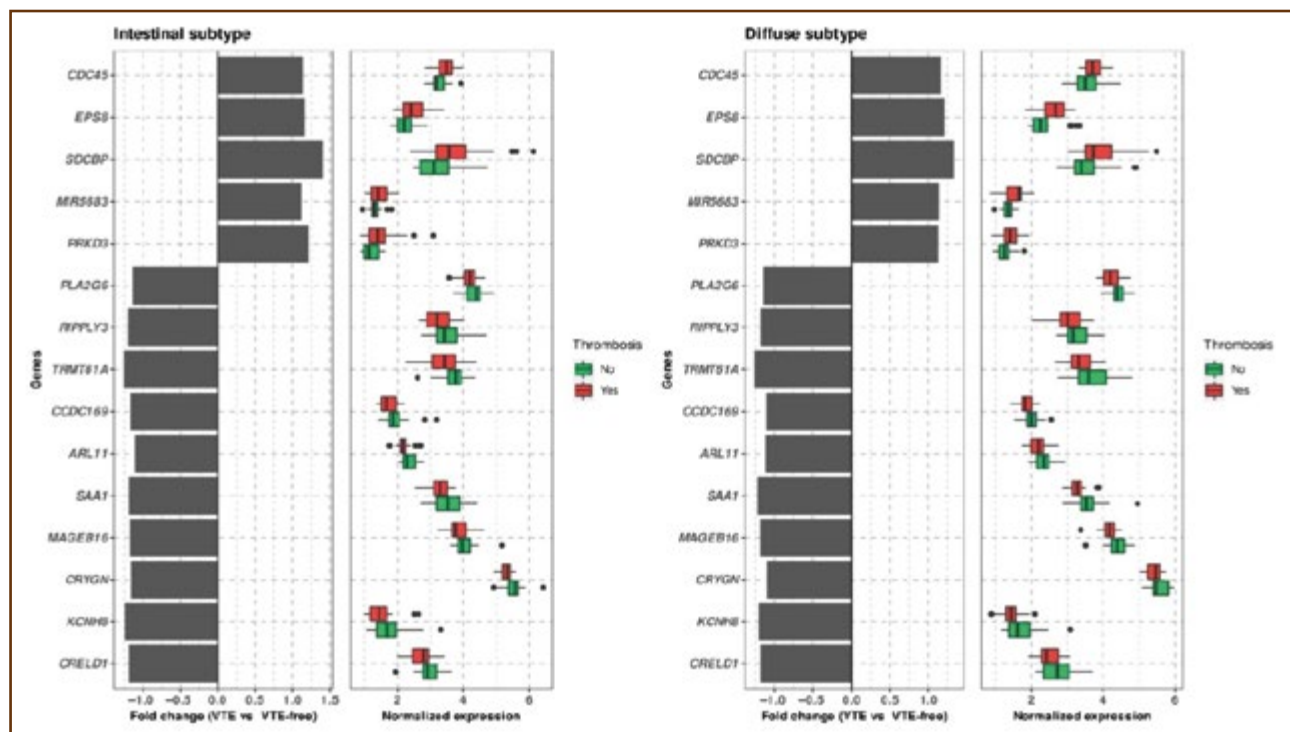


Fig. 1. Genes seleccionados del análisis estratificado por subtipos histopatológicos de cáncer gástrico. Se muestra la expresión diferencial de estos genes entre individuos con tromboembolismo venoso y casos control. Todos estos genes presentaban un *p*-valor ajustado < 0.05 a ambos subtipos. VTE: tromboembolismo venoso.

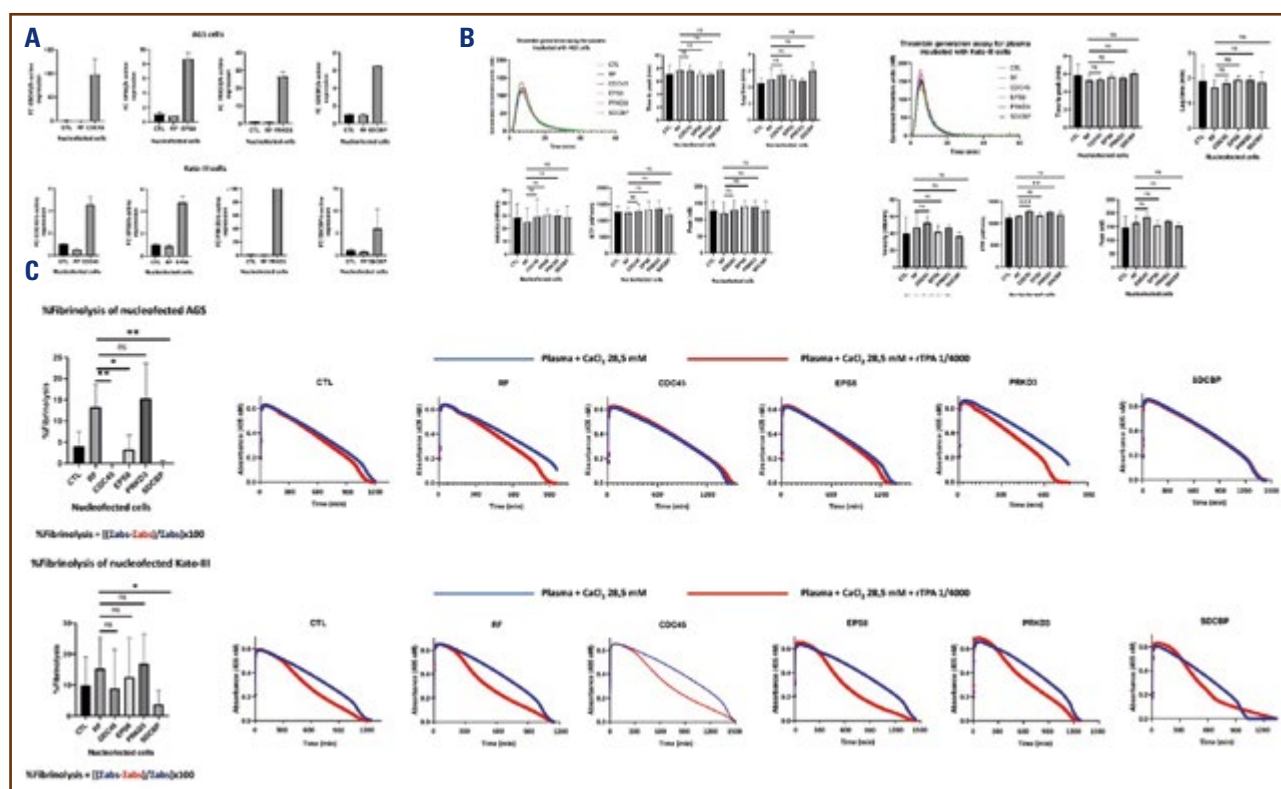


Fig. 2. Efecto de la sobreexpresión en AGS y Kato-III de *CDC45*, *EPS8*, *PRKD3* y *SDCBP* sobre la generación de trombina y la fibrinólisis. A. Expresión de *CDC45*, *EPS8*, *PRKD3* y *SDCBP*, por RT-qPCR, en las células nucleofectadas con dichos genes y los controles de células sin nucleofectar y nucleofectadas con el vector vacío. La expresión de beta-actina se usó como control de carga. B. Generación de trombina en el plasma incubado con células nucleofectadas con diferentes vectores de expresión. En los gráficos de barras se compara el control de células con vector vacío con cada una de las nucleofecciones de un gen de interés. C. Capacidad fibrinolítica del plasma incubado con células nucleofectadas con diferentes vectores de expresión. En los gráficos de barras se compara el control de células con vector vacío con cada una de las nucleofecciones de un gen de interés. El %fibrinólisis resulta de sustraer al área bajo la curva coagulante del plasma (azul) el área bajo la curva hemostática (rojo) en el ensayo de formación y degradación del coágulo, dividiendo la diferencia entre la curva coagulante y multiplicando el resultado por cien. Dicho % se calcula una vez la curva hemostática ha llegado a las 0 unidades de absorbancia. En todos los gráficos de barras se muestra la media y desviación estándar de los diferentes experimentos para cada tipo de células. En los gráficos de generación de trombina y absorbancia a lo largo del tiempo se muestra un ensayo representativo para cada muestra de células. FC: *Fold Change*; CTL: células sin nucleofectar; RF: células nucleofectadas con vector vacío; ETP: potencial endógeno de trombina; ns: diferencias no significativas; **p*-valor de t-Student < 0.05; ***p*-valor de t-Student < 0.01; blue Σ abs: área bajo la curva coagulante; red Σ abs: área bajo la curva hemostática; rTPA: activador de plasminógeno tisular recombinante.

cleofectadas con vector vacío, a excepción de *PRKD3* (Fig. 2C). En Kato-III (subtipo histopatológico difuso), la sobreexpresión de *CDC45* y *PRKD3* (Fig. 2A) aumentó significativamente el potencial endógeno de trombina (Fig. 2B), y la sobreexpresión de *SDCBP* disminuyó significativamente la fibrinólisis (Fig. 2C). También identificamos *MIR5683* sobreexpresado en pacientes con TEV (Fig. 1). Una diana potencial de *MIR5683* es TFPI según TargetScanHuman. El *MIR5683* transfectado en células endoteliales EA.hy926 redujo la expresión del TFPI secretado (Fig. 3A, ver página siguiente). Dada la ausencia de TFPI en cáncer gástrico, estudiamos si el *MIR5683* tumoral podría exportarse al endotelio y reducir su expresión de TFPI. En VE purificadas de AGS y Kato-III transfectadas establemente con *MIR5683*, observamos mayores niveles del miRNA que en VE de las células transfectadas con vector vacío (Fig. 3B). Cuando las VE de AGS transfectadas con *MIR5683* se incubaron con células endoteliales, observamos

un aumento de expresión del miRNA exógeno y una reducción del TFPI intracelular y secretado (Fig. 3C). Aparte de su relación con el TFPI, descubrimos que la sobreexpresión del *MIR5683* en Kato-III, pero no en AGS, provocó una mayor generación de trombina en el plasma incubado con estas células (Fig. 3D). Además, *MIR5683* redujo significativamente la fibrinólisis del plasma incubado con ambas células (Fig. 3E).

Conclusiones: Identificamos nuevos biomarcadores trombóticos en CGA que promueven la generación de trombina e interfieren en la fibrinólisis, ambos efectos dependientes del subtipo histopatológico de cáncer gástrico. Las VE de cáncer gástrico podrían tener un efecto en el endotelio a través de la transferencia de *MIR5683*, interfiriendo en la inhibición de la vía extrínseca de la coagulación. Estos resultados identifican a estos biomarcadores como potenciales dianas farmacológicas para reducir el riesgo trombótico en los pacientes con CGA.

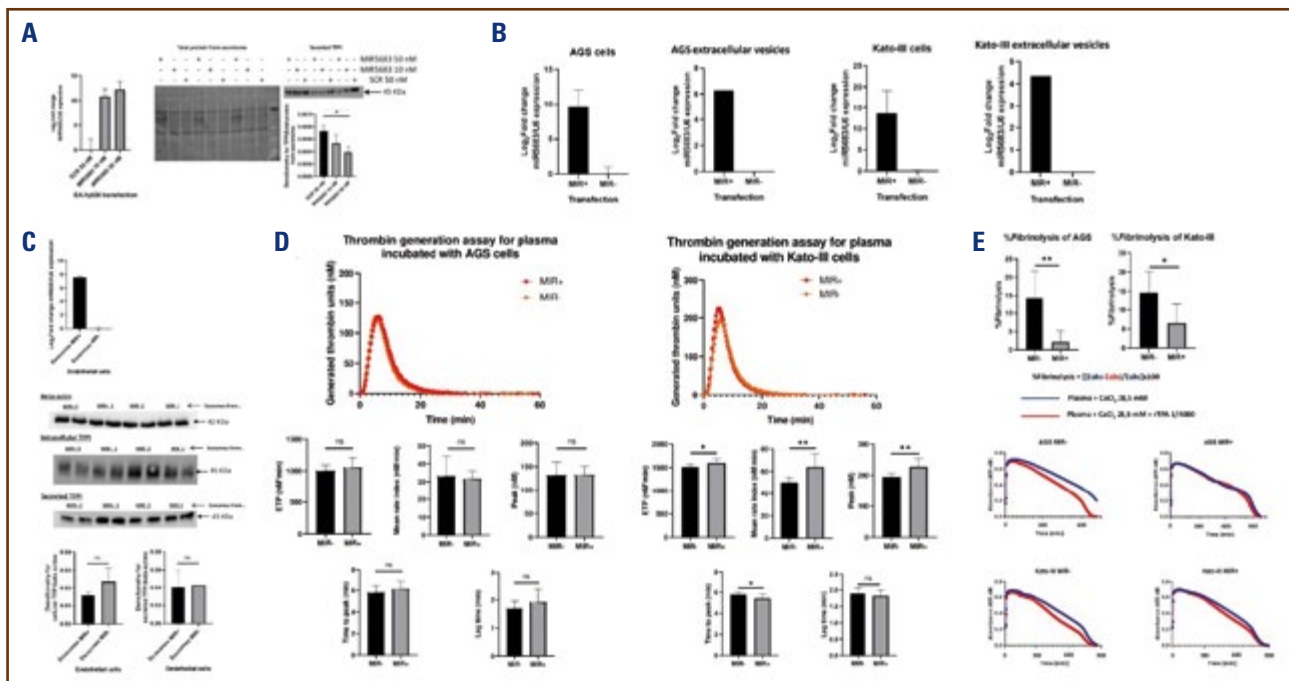


Fig. 3. Efecto del *MIR5683* tumoral en la *TFPI* endotelial, así como en la generación de trombina y fibrinólisis. A. En el gráfico de la izquierda: expresión, por RT-qPCR, del *MIR5683* en las células EA.hy926 transfectadas con el mimic inespecífico control y dos concentraciones del mimic del *MIR5683*. La expresión del *small nuclear RNA U6* se usó como control de carga. En los western-blot de la derecha: expresión del *TFPI* secretado y de la proteína total del secretoma, como control de carga, en las células EA.hy926 transfectadas. B. Expresión, por RT-qPCR, del *MIR5683* en las células transfectadas establemente con el miRNA y el vector vacío, y en sus vesículas extracelulares. La expresión del *small nuclear RNA U6* se usó como control de carga. C. En el gráfico superior: expresión, por RT-qPCR, del *MIR5683* en las células endoteliales incubadas con vesículas extracelulares de las AGS transfectadas con e miRNA y con el vector vacío. La expresión *small nuclear RNA U6* se usó como control de carga. En el western-blot inferior: expresión del *TFPI* celular y secretado, y de la beta-actina, como control de carga, en las células endoteliales incubadas con las vesículas extracelulares de AGS. D. Generación de trombina en el plasma incubado con células transfectadas con el *MIR5683* y el vector vacío. E. Capacidad fibrinolítica del plasma incubado con células transfectadas con el *MIR5683* y el vector vacío. El %fibrinólisis resulta de sustraer al área bajo la curva coagulante del plasma (azul) el área bajo la curva hemostática (rojo) en el ensayo de formación y degradación de coágulos, dividiendo la diferencia entre la curva coagulante y multiplicando el resultado por cien. Dicho % se calcula una vez la curva hemostática ha llegado a las 0 unidades de absorbancia. En todos los gráficos de barras se muestra la media y desviación estándar de los diferentes experimentos para cada tipo de células. En los gráficos de generación de trombina y absorbancia a lo largo del tiempo se muestra un ensayo representativo para cada tipo de células. SCR: mimic inespecífico control; *p-valor de t-Student < 0.05; **p-valor de t-Student < 0.01; ns: diferencias no significativas; MIR+: células transfectadas con el gen *mir5683*; MIR-: células transfectadas con vector vacío; ETP: potencial endógeno de trombina; blue Σ abs: área bajo la curva coagulante; red Σ abs: área bajo la curva hemostática; rTPA: activador de plasminógeno tisular recombinante.

CO-258. Valor pronóstico de la combinación de polimorfismos protrombóticos FV Leiden y protrombina G20210A en 699 pacientes no emparentados con deficiencia de antitrombina

Rosa Cifuentes Riquelme¹; Carlos Bravo Pérez²; Christelle Orlando²; Réka Gindele³; Katrien Stouffs⁴; Péter Ilonczai⁵; María Eugenia de la Morena-Barrio¹; Ágota Schlammadinger³; György Pfliegler³; María Luisa Lozano¹; Kristin Jochmans³; Zsuzsanna Bereczky³; Javier Corral¹

¹Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Morales Messeguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. CIBERER-ISCIIL. Murcia, España. ²Vrije Universiteit Brussel (VUB). Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel). Department of Laboratory Haematology. Bruselas, Bélgica. ³Division of Clinical Laboratory Science.

Department of Laboratory Medicine. Faculty of Medicine. University of Debrecen. Hungría. ⁴Vrije Universiteit Brussel (VUB). Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel). Department of Medical Genetics. Bruselas, Bélgica

Introducción: La deficiencia de antitrombina (DAT) se considera la trombofilia congénita más grave y es mayoritariamente causada por variantes en el gen *SERPINC1* (cromosoma 1). No obstante, existe una considerable heterogeneidad clínica explicada, en parte, por el tipo de deficiencia: el tipo II con defectos del sitio de unión de la heparina [HBS] es menos grave que la deficiencia tipo I. Algunos estudios con pocos pacientes apoyan el aumento del riesgo y la gravedad de la trombosis cuando la DAT se combina con polimorfismos protrombóticos como el FV Leiden (FVL) o la protrombina G20210A (PT). Particularmente interesante es evaluar la combinación de la DAT y el FVL ya que sus genes tienen una localización relativamente cercana en el cromosoma 1 (4.3 MB).

Objetivo: Investigar la combinación de FVL y PT con la DAT, así como su impacto clínico.

Material: Reunimos 699 casos no emparentados con DAT causada por mutaciones en *SERPINC1*, reclutados y caracterizados bioquímica, genética y clínicamente en tres centros de referencia europeos durante más de 25 años, en los que se genotiparon los polimorfismos protrombóticos FVL y PT. El estudio también incluyó análisis de los familiares para los portadores de la variante p.Leu131Phe (AT Budapest 3 -ATBp3-).

Resultados: De los 699 casos de DAT, 96 (13,7 %) también presentaban FVL, y 32 (4,6 %) PT. Aunque la actividad anticoagulante de AT fue similar entre ambos grupos de portadores de polimorfismos protrombóticos y los no portadores, la prevalencia y las características de la trombosis tendían a ser más graves y tempranas en los portadores de polimorfismos protrombóticos, en particular para los pacientes con DAT y FVL (Tabla 1). Cu-

riosamente, la mutación p.Leu131Leu causante de una deficiencia tipo II HBS, ATBp3, la variante más prevalente en nuestras cohortes (214/699, 30,6 %) concentraba la mayoría de portadores del FVL: 67/96 casos con DAT y FVL (69,8 %). De hecho, el 38,5 % de los pacientes ATBp3 también eran portadores del FVL, mientras que solo del 2-12 % de los portadores de otras variantes frecuentes tipo II HBS (AT Toyama o AT Basilea) eran positivos para el FVL (Tabla 2, ver en página siguiente). Los estudios realizados en familias con la variante ATBp3 confirmaron el ligamiento entre las dos mutaciones: ATBp3 y FVL, aunque también identificamos casos que sufrieron recombinación entre los genes *F5* y *SERPINC1* rompiendo este ligamiento. No se identificó ninguna vinculación del FVL con otra mutación en el gen *SERPINC1*. Finalmente, entre los casos ATBp3 heterocigotos, el FVL se asoció con una mayor prevalencia de trombosis, siendo esta más temprana (Tabla 2).

Tabla 1. Actividad y niveles de antitrombina e impacto clínico de la combinación de polimorfismos protrombóticos con deficiencia de antitrombina

		DAT sola	DAT + FVL (Het + Hom)	DAT + PT (Het)
España	<i>n</i>	246	30 (28 + 2)	11
	Actividad Antitrombina, % [†]	51.7 ± 14.1 %	51.8 ± 11.8 %	52.5 ± 17.7 %
	Antígeno Antitrombina, % [†]	67.3 ± 21.7 %	73.4 ± 19.5 %	71.0 ± 25.4 %
	Trombosis, <i>n</i> (%)	169/246 (68.7 %)	21/30 (70.0 %)	8/11 (72.7 %)
	Evento idiopático, <i>n</i> (%)	108/166 (64.1 %)	13/21 (61.9 %)	4/8 (50.0 %)
	Edad 1.º evento, años [‡]	34.0 ± 16.0	28.3 ± 13.0	34.6 ± 21.6
	Recurrencia, <i>n</i> (%)	53/166 (31.9 %)	8/21 (38.1 %)	4/8 (50.0 %)
Hungria	<i>n</i>	128	50 (48 + 2)	9
	Actividad antitrombina, % [†]	50.5 ± 16.8 %	55.0 ± 11.1 %	60.4 ± 10.8 %
	Antígeno Antitrombina, % [†]	92.0 ± 18.9 %	99.0 ± 16.7 %	106.1 ± 12.9 %
	Trombosis, <i>n</i> (%)	91/128 (71.1 %)	40/50 (80.0 %)	9/9 (100.0 %)
	Evento idiopático, <i>n</i> (%)	68/91 (74.7 %)	29/40 (72.5 %)	8/9 (88.9 %)
	Edad 1.º evento, años [‡]	29.7 ± 16.9	29.7 ± 15.3	41.9 ± 14.1
	Recurrencia, <i>n</i> (%)	22/91 (24.2 %)	13/40 (32.5 %)	0 (0.0 %)
Bélgica	<i>n</i>	197	16 (13 + 3)	12
	Actividad antitrombina, % [†]	56.3 ± 12.7 %	58.9 ± 8.2 %	53.8 ± 5.3 %
	Antígeno antitrombina, % [†]	86.5 ± 46.6 %	87.7 ± 24.0 %	86.6 ± 28.4 %
	Trombosis, <i>n</i> (%)	114/197 (57.9 %)	11/16 (68.8 %)	9/12 (75.0 %)
	Evento idiopático, <i>n</i> (%)	51/114 (44.7 %)	6/10 (60.0 %)	4/9 (44.4 %)
	Edad 1.º evento, años [‡]	32.5 ± 15.5	28.0 ± 15.1	27.9 ± 12.8
	Recurrencia, <i>n</i> (%)	43/114 (37.7 %)	4/11 (33.3 %)	2/7 (28.6 %)

Continúa en la página siguiente

Tabla 1 (Cont.). Actividad y niveles de antitrombina e impacto clínico de la combinación de polimorfismos protrombóticos con deficiencia de antitrombina

	<i>n</i>	DAT sola (Het + Hom) 571 (528 + 43)	DAT + FVL (Het + Hom) 96 (89 + 7)	P1¶	DAT + PT (Het) 32	P2¶
Total	Actividad antitrombina, % [†]	52.7 ± 14.6	55.4 ± 11.2	0.084	55.3 ± 12.7	0.324
	Antígeno antitrombina, % [†]	78.2 ± 31.2	88.8 ± 22.0	0.001	86.7 ± 26.8	0.092
	Def. tipo I., <i>n</i> (%)	208 (36.4 %)	16 (16.7 %)	-	12 (37.5 %)	-
	Def. tipo II., <i>n</i> (%)	363 (63.6 %)	80 (83.3 %)	0.001	20 (62.5 %)	0.90
	ATBp3, <i>n</i> (%)	140 (24.5 %)	67 (69.8 %)	0.001	7 (21.9 %)	0.74
	Trombosis, <i>n</i> (%)	374/571 (65.5 %)	72/96 (75.0 %)	0.067	26/32 (81.3 %)	0.067
	Evento idiopático, <i>n</i> (%)	227/371 (61.3 %)	48/71 (67.6 %)	0.31	16/26 (61.5 %)	0.97
	Edad 1.º evento, años [‡]	32.5 ± 16.1	28.9 ± 14.3	0.057	34.5 ± 16.8	0.54
Recurrencia, <i>n</i> (%)	118/371 (31.8 %)	25/72 (34.8 %)	0.63	6/24 (25.0 %)	0.49	

[†]Actividad y antígeno expresados como % comparados con un pool de plasmas de controles sanos. [‡]Edad en el primer evento trombótico. Las variables continuas se expresan como media + desviación estándar. ¶P1: *p* valor de la comparación de los portadores y no portadores del FVL entre pacientes con DAT. ¶P2: *p* valor de la comparación de los portadores y no portadores de la PT entre pacientes con DAT. AT: antitrombina. ATBp3: AT Budapest 3. DAT: Deficiencia de antitrombina. FVL: factor V Leiden. Het: portadores heterocigotos. Hom: portadores homocigotos. *n*: número de casos. PT: protrombina G20210A.

Tabla 2. Combinación del polimorfismo del Factor V Leiden con las variantes más frecuentes de deficiencia de antitrombina tipo II (excluyendo los homocigotos para estas variantes)

Distribución de casos por país de origen	AT Budapest 3 (p.Leu131Phe) Het		<i>p</i>	AT Toyama (p.Arg79Cys)		AT Basilea (p.Pro73Leu)	
	Sin FVL (-)	Con FVL (+) (% del total)		Sin FVL (-)	Con FVL (+) (% del total)	Sin FVL (-)	Con FVL (+) (% del total)
España, <i>n</i>	16	14 (46.7 %)		18	1 (5.3 %)	7	0
Hungría, <i>n</i>	63	38 (37.6 %)		0	0	8	2 (20 %)
Bélgica, <i>n</i>	17	8 (30.8 %)		32	0	26	3 (11.5 %)
Total, <i>n</i>	96	60 (38.5 %)		50	1 (2.0 %)	41	5 (12.2 %)
Impacto clínico	Sin FVL (-)	Con FVL (+)	<i>p</i>				
Trombosis, <i>n</i> (%)	54 (56.3 %)	44 (73.3 %)	0.032				
Edad 1.º evento, años [‡]	36.4 ± 17.2	29.1 ± 13.4	0.023				
Evento idiopático, <i>n</i> (%)	37/54 (68.5 %)	35/44 (79.6 %)	0.22				
Recurrencia, <i>n</i> (%)	16/54 (29.6 %)	10/42 (23.8 %)	0.52				
Ratio evento arterial/venoso [‡]	0.15	0.10	0.54				

[‡]Análisis restringido a la variante Budapest 3. [‡]Edad en el primer evento trombótico. Las variables continuas se expresan como media + desviación estándar. [‡]Ratio (probabilidad) de eventos trombóticos arteriales y venosos. AT: antitrombina. ATBp3: AT Budapest 3. FVL: factor V Leiden. Het: portadores heterocigotos. Hom: portadores homocigotos. *n*: número de casos.

Conclusiones: Demostramos que ATBp3, una mutación fundadora causante de la DAT más prevalente en Europa, y el FVL están en desequilibrio de ligamiento. Esta combinación, presente en el 38,5 % de los portadores de ATBp3, aumenta el riesgo y la

gravedad de la trombosis, por lo que se recomienda el cribado de FVL en pacientes con esta DAT.

Financiación: PI21/00174 (ISCIII & EU); 21886/PI/22 (Fundación Séneca).

TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

CO-259. Proyecto LOLATAO: un asistente clínico virtual (LOLA) basado en inteligencia artificial (IA) para el seguimiento de pacientes con fibrilación (FA) y tratamiento anticoagulante oral (TAO) en la práctica clínica habitual de la unidad digital de hematología

Cristina Antón; Beatriz Sánchez-Quiñones; Nataly Ibarra; Amparo Santamaría

Hospital Universitario del Vinalopó. Elche, Alicante

Introducción: Reducir el riesgo de padecer un ictus en los pacientes con FA requiere un estricto control del TAO. Los asistentes virtuales basados en IA están demostrando su utilidad en el seguimiento de pacientes crónicos.

Objetivo: Hemos puesto en marcha un estudio piloto para evaluar el uso de un asistente virtual en el seguimiento de pacientes con FA y TAO en nuestra Unidad Digital de Hemostasia y Trombosis.

Material: Desde febrero 2023 hemos iniciado un estudio observacional prospectivo consecutivo de pacientes con FA en TAO. Se utilizó LOLA, un asistente virtual (software como dispositivo médico – SaMD, Tucuvi) basado en IA (Fig. 1). Se seleccionaron los pacientes según criterios de inclusión. Se recopilaron datos demográficos y clínico-biológicos mediante entrevista clínica. Todos los pacientes recibieron una primera llamada de contacto y posteriormente llamadas mensuales, siguiendo un protocolo predefinido (Fig. 2). El estudio fue aprobado por el CEIM. Se establecieron las respuestas que debían generar diferentes tipos de intervenciones por el hematólogo. Al finalizar el estudio se realizará un cuestionario de satisfacción a los pacientes participantes

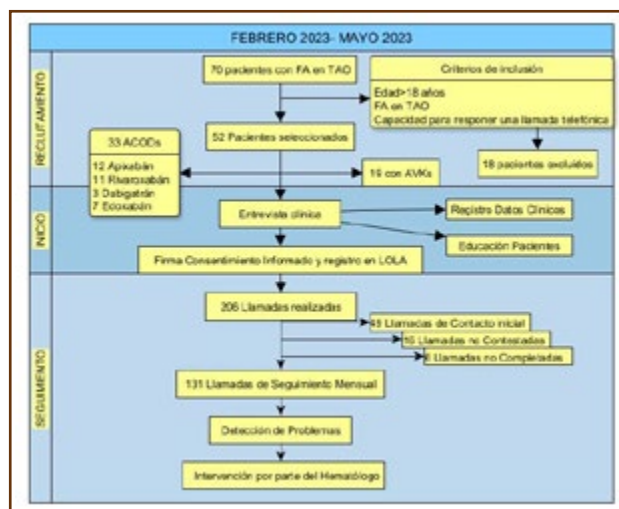


Fig. 2.

Resultados: De los 70 pacientes inicialmente seleccionados se registraron 52 pacientes. El 36.5 % estaban en tratamiento con AVKs (antivitamino-K) y el 63.5 % con ACODs (anticoagulantes acción directa). La media de días monitorizados fue de 72. En la figura 3A, ver página siguiente, aparecen recogidos los problemas identificados durante el seguimiento y en la figura 3B el tipo de intervenciones realizadas. Se observó que el 19 % ($n = 10$) de los pacientes refería olvidos en la toma de medicación y el 17 % ($n = 9$) tuvo cambios en su medicación habitual. Se detectaron 5 episodios de sangrado leves, 2 de ellos en el mismo paciente y ninguno relacionados con TAO. En los pacientes con AVKs ($n = 19$), el 80 % refirieron desconocer su TRT en al menos una ocasión y el 42 % refirieron tener un TRT < 65 %. Aquellos pacientes en los que se confirmó un TRT < 65 % se cambiaron a ACODs. El 15 % de los pacientes en tratamiento con ACODs

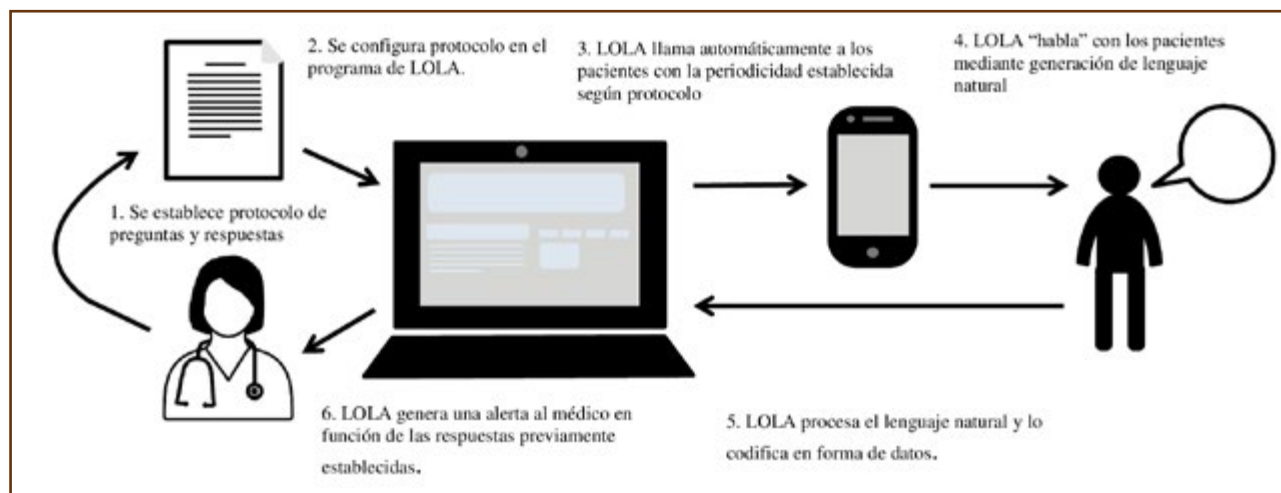


Fig. 1.

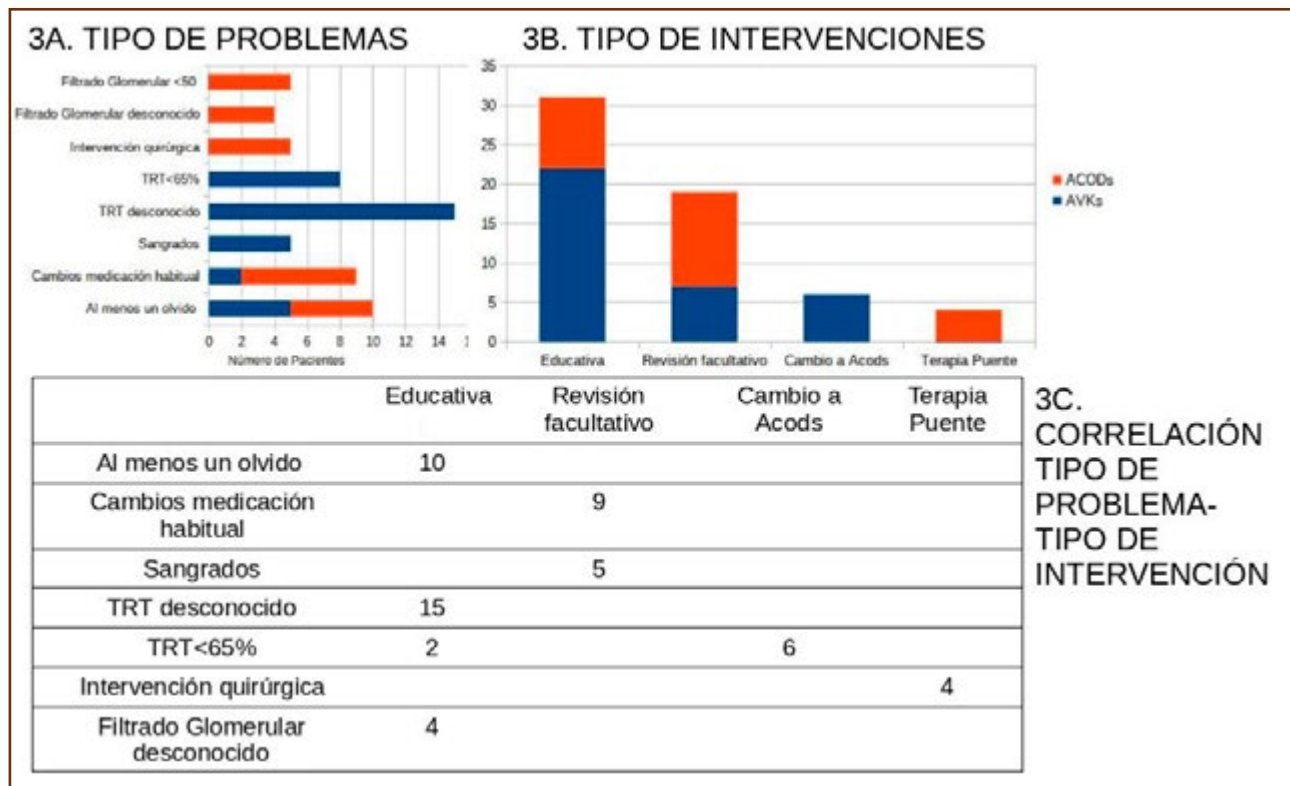


Fig. 3. A. Tipo de problemas. B. Tipo de intervenciones. C. Correlación tipo de problema-tipo de intervención.

(n = 33) refirieron tener programada alguna intervención quirúrgica, de los cuales 4 solicitaron una consulta para realizar la terapia puente. El filtrado glomerular, era desconocido para el 11 % y en ningún caso donde era inferior a 50, se tuvo que ajustar la dosis (Fig. 3C).

Conclusiones: Los resultados preliminares del estudio, evidencian que LOLA puede ser una herramienta de ayuda en la gestión del seguimiento crónico de pacientes con FA y TAO ya que permite identificar situaciones clínicas relevantes que requieran intervenciones médicas. Además, pone de manifiesto la falta de conocimiento de los pacientes de su patología y la necesidad de mejorar su educación para un mayor empoderamiento y mejora en adherencia.

CO-260. El uso actual de AVK en España: una perspectiva de hematología. Resultados del atlas del manejo de la anticoagulación en el paciente con FA (AMFA)

Olga Gavín Sebastián¹; Juan Cosín Sales²; José Polo García³; Mar Moles Guerrero¹; Victoria Murillo Cortés¹; Marta Rubio Cabezas⁴

¹Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. ²Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Valencia. ³Centro de Salud de Casar de Cáceres. Cáceres. ⁴IQVIA Information, S.A.

Introducción: Se estima que en España un millón de personas con FANV mantienen un tratamiento anticoagulante oral; entre ellos los AVK siguen siendo una de las opciones más utilizadas, aunque de forma progresiva los ACOD van ocupando un lugar destacado en la prevención del ICTUS en pacientes con FA. El control de los pacientes con AVK se realiza a través de la medición del INR; aproximadamente la mitad de estos pacientes no consiguen mantener un TRT (tiempo en rango terapéutico) adecuado (inferior al 65 %).

Objetivo: Conocer y describir la forma en la que se lleva a cabo la gestión y manejo de la anticoagulación oral en España, a nivel multidisciplinar y regional, identificando buenas prácticas y oportunidades de mejora en el tratamiento de estos pacientes.

Material: Se utilizó una metodología de consenso, basada en la recogida de información cuantitativa mediante un cuestionario ad-hoc y consenso de la información obtenida en reuniones multidisciplinarias. Se realizaron 60 reuniones con profesionales médicos de diferentes áreas sanitarias, con 3 expertos de diferentes especialidades en cada reunión: cardiología, hematología y medicina de familia (n = 180 participantes).

Resultados: De los 172 expertos que completaron el cuestionario, 55 (31,8 %) estaban adscritos al servicio de hematología. La media de edad general de los participantes fue de 48 años (desviación estándar (DE): 10,3) y la media de años de ejercicio profesional de 21 (DE: 10,0). Un 91,8 % de participantes indicaron que contaban con una unidad de anticoagulación en su área, siendo oficialmente reconocida en el 47,10 %, frente a un 16,77 %

Variable	Criterio	
Edad profesional sanitario	Media (DE)	47.77 (10.33)
Rango edad de los profesionales % (N)	< 35 años	22 (12.79 %)
	35-45 años	51 (29.65 %)
	46-50 años	25 (14.53 %)
	51-55 años	26 (15.12 %)
	56-60 años	22 (12.79 %)
	61-65 años	24 (13.95 %)
	> 66 años	2 (1.16 %)
	N válida	172
	N missings	0
Años de ejercicio profesional	Media (DE)	20.95 (10.04)
Especialidad	Atención primaria	59 (34.30 %)
	Cardiología	58 (33.72 %)
	Hematología	55 (31.98 %)

Continúa en la columna siguiente

Variable	Criterio	
Especialidad	N válida	172
	N missings	0
Unidad de anticoagulación	Sí	155 (91.18 %)
	No	155 (91.18 %)
	N válida	170
	N missings	0
Reconocimiento de unidad de anticoagulación	Unidad reconocida	26 (16.77 %)
	No es una Unidad oficial	8 (5.16 %)
	No	48 (30.97 %)
	No sabe / No contesta	155
	N válida	0
	N missing	26 (16.77 %)

DE: desviación estándar.

Variable	Criterio	AP	Hematología	Cardiología	Total
Acceso al TRT para pacientes con AVK total n (%)	Sí, y se revisa habitualmente	34 (58.62 %)	48 (92.31 %)	45 (80.36 %)	127 (76.51 %)
	Sí, pero no se revisa habitualmente	11 (18.97 %)	2 (3.85 %)	5 (8.93 %)	18 (10.84 %)
	Solo de ciertos pacientes	3 (5.17 %)	1 (1.92 %)	3 (5.36 %)	7 (4.22 %)
	Desconocido	6 (10.34 %)	1 (1.92 %)	1 (1.79 %)	8 (4.82 %)
	No	4 (6.90 %)	0	2 (3.57 %)	6 (3.61 %)
Acceso al TRT para pacientes tratados con AVK total n (%)	Sí	48 (82.76 %)	51 (98.08 %)	53 (94.64 %)	152 (91.57 %)
	No	10 (17.24 %)	1 (1.92 %)	3 (5.36 %)	14 (8.43 %)
Pacientes TRT < 60 % tratados con AVK	Media (DE)	31,40 % (15,02)	37,78 % (16,35)	39,42 % (16,55)	36,07 % (16,25)
Pacientes TRT ≥ 60 % tratados con AVK	Media (DE)	68,22 % (15,17)	59,00 % (17,59)	54,56 % (18,98)	60,85 % (18,10)
INR/TRT no disponible	Media (DE)	1,00 % (2,75)	3,28 % (6,09)	6,74 % (19,90)	3,66 % (12,33)
Áreas asistenciales con > 75 % pacientes TRT ≥ 60 % tratados con AVK	Sí	19 (32,20 %)	6 (11,76 %)	6 (11,11 %)	31 (18,90 %)
	No	40 (67,80 %)	45 (88,24 %)	48 (88,89 %)	133 (81,10 %)

AP: atención primaria; AVK: anti-vitamina K; DE: desviación estándar; INR: índice internacional normalizado; TRT: tiempo en rango terapéutico.

que respondieron que no se trataba de una unidad oficial. El 98,08 % de los hematólogos indicaron que tienen acceso al TRT, siendo la especialidad que reportó una mayor revisión de estos valores de manera habitual (92,31 % frente al 80,36 % y 58,62 % de cardiología y atención primaria respectivamente). La media de pacientes con INR en rango y TRT \geq 60 % tratados con AVK reportados fue ligeramente superior al 50 % (59,00 (17,59)).

Conclusiones: Los resultados del proyecto AMFA ofrecen información sobre la práctica clínica real en el control y la gestión de los pacientes con AVK, evidenciando que, pesar del conocimiento de la situación, un número elevado de pacientes permanece con mal control de INR, lo que supone un problema prioritario en la gestión y atención sanitaria.

CO-261. Pacientes con fibrilación auricular y criterios de exclusión de ensayos clínicos: una población de riesgo a explorar

Eva Soler Espejo¹; José Daniel Bru Cánovas²; Lucía García Tomás¹; Francisco Marín Ortuño³; María Luisa Lozano Almela¹; José Miguel Rivera Caravaca⁴; Vanessa Roldán Schilling¹

¹Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. Murcia. ²Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia. ³Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. CIBERCV. IMIB-Pascual Parrilla. Murcia. ⁴Facultad de Enfermería. Universidad de Murcia. CIBERCV. IMIB-Pascual Parrilla. Murcia

Introducción: Ciertas características clínicas/comorbilidades de pacientes con fibrilación auricular (FA) son comúnmente consideradas como criterios de exclusión en los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) de terapia anticoagulante. No obstante, estas características médicas están presentes en la mayoría de pacientes que reciben tratamiento anticoagulante en la práctica clínica diaria. En este contexto, es importante indagar minuciosamente cómo estas características subyacentes influyen en la ocurrencia de eventos adversos.

Objetivo: Nuestro objetivo fue investigar si existen diferencias en las características basales entre los pacientes con FA que cumplen los criterios de exclusión de ECAs y aquellos que no los cumplen. Además, buscamos analizar la disparidad en el riesgo de eventos adversos durante el seguimiento entre estos dos grupos de pacientes.

Material: Estudio de cohortes que incluyó pacientes con FA no valvular que iniciaban tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de la vitamina K (AVK) entre julio de 2016 y junio de 2018. Para la selección de criterios de exclusión, se utilizaron como referencia los cuatro ECAs fundamentales de anticoagulantes orales de acción directa (ACODs). Los pacientes fueron clasificados como “cumplidores” si presentaban, al menos, un criterio de exclusión. Los eventos adversos primarios relacionados con la anticoagulación fueron los ictus isquémicos y/o accidentes isquémicos transitorios (AIT), las hemorragias mayores, los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y la mortalidad por cualquier causa a los 2 años de seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 1050 pacientes (51,5 % mujeres; mediana de edad de 77 [69-83] años) (Tabla 1). De estos, el 34,2 % (359) cumplía, al menos, un criterio de exclusión de los ECAs. Los pacientes que cumplían criterios de exclusión de los ECAs tuvieron un riesgo significativamente mayor de hemorragias mayores (HR 4,18; IC del 95 % 2,51-6,98; $p < 0,001$), MACE (HR

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	No cumplidores de criterios de exclusión (n = 691)	Cumplidores de criterios de exclusión (n = 359)	p-valor
Demográficos			
Edad (años), mediana (RIC)	76 (69-82)	79 (71-85)	< 0,001
Mujeres, n (%)	359 (52,0)	181 (50,4)	0,637
Comorbilidades, n (%)			
Hipertensión	566 (81,9)	313 (87,2)	0,028
Diabetes mellitus	226 (32,7)	169 (47,1)	< 0,001
Ictus isquémico/AIT	82 (11,9)	81 (22,6)	< 0,001
Enfermedad vascular	129 (18,7)	102 (28,4)	< 0,001
Enfermedad renal	85 (12,4)	112 (31,2)	< 0,001
Tabaquismo	86 (12,4)	73 (20,3)	0,001
Hipercolesterolemia	394 (57,0)	219 (61,0)	0,214
EPOC/SAHS	143 (20,7)	88 (24,5)	0,157
Enfermedad hepática	33 (4,8)	36 (10,0)	0,001
Enfermedad tiroidea	91 (13,2)	49 (13,6)	0,828
Neoplasia maligna previa	90 (13,0)	60 (16,7)	0,105
Tratamiento concomitante, n (%)			
Antiarrítmicos	82 (11,9)	42 (11,7)	0,936
IECAS	166 (24,0)	93 (25,9)	0,502
ARA II	307 (44,4)	149 (41,5)	0,365
Calcioantagonistas	202 (29,2)	118 (32,9)	0,225
Estatinas	358 (51,8)	200 (55,7)	0,229
Beta-bloqueantes	484 (70,0)	242 (67,4)	0,381
Diuréticos	316 (45,7)	258 (71,9)	< 0,001
Antiagregantes	137 (19,8)	121 (33,7)	< 0,001

RIC: rango intercuartílico; AIT: accidente isquémico transitorio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAHS: síndrome de la apnea-hipoapnea del sueño; IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina.

2,09; IC del 95 % 1,54-2,85; $p < 0,001$) y mortalidad por cualquier causa (HR 3,86; IC del 95 % 2,83-5,27; $p < 0,001$). Sin embargo, no se produjeron diferencias significativas en ictus isquémico/AIT entre los dos grupos de pacientes (7,0 vs 6,1; $p = 0,578$). Los análisis de regresión de Cox ajustados demostraron que, por cada criterio de exclusión que cumplían, los pacientes tenían mayor riesgo de presentar hemorragias mayores (HR 2,44; IC 95 % 1,86-3,19; $p < 0,001$), MACE (HR 1,64; IC 95 % 1,35-1,98; $p < 0,001$) y mortalidad por cualquier causa (HR 2,20; IC 95 % 1,88-2,58; $p < 0,001$) (Tabla 2). La supervivencia libre de hemorragias mayores, MACE y mortalidad (*log-rank* $p < 0,001$) fue menor en los pacientes que cumplían criterios de exclusión (Fig. 1).

Tabla 2. Análisis de regresión de Cox para el riesgo de un evento adverso

	HR	95 % IC	p-valor
Ictus isquémico/AIT			
Por cada criterio de exclusión cumplido	1,08	0,75-1,55	0,680
Cumplir al menos un criterio de exclusión	1,22	0,77-2,09	0,334
Cumplir al menos dos criterios de exclusión	0,76	0,24-2,44	0,655
Hemorragia mayor			
Por cada criterio de exclusión cumplido	2,44	1,86-3,19	< 0,001
Cumplir al menos un criterio de exclusión	4,18	2,51-6,98	< 0,001
Cumplir al menos dos criterios de exclusión	4,20	2,18-8,08	< 0,001
MACE			
Por cada criterio de exclusión cumplido	1,64	1,35-1,98	< 0,001
Cumplir al menos un criterio de exclusión	2,09	1,54-2,85	< 0,001
Cumplir al menos dos criterios de exclusión	2,19	1,34-3,59	< 0,001
Muerte			
Por cada criterio de exclusión cumplido	2,20	1,88-2,58	< 0,001
Cumplir al menos un criterio de exclusión	3,86	2,83-5,27	< 0,001
Cumplir al menos dos criterios de exclusión	3,63	2,43-5,42	< 0,001

AIT: accidente isquémico transitorio; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

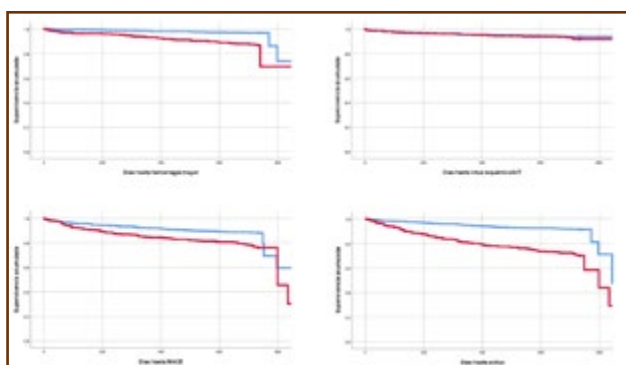


Fig. 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los cuatro eventos adversos primarios. La supervivencia libre de hemorragia mayor, ictus isquémico/AIT, MACE y mortalidad por cualquier causa en pacientes que no cumplían criterios de exclusión (línea azul) y aquellos que cumplían criterios de exclusión (línea roja).

Conclusiones: En esta cohorte prospectiva de “*vida real*”, más de un tercio de los pacientes con FA que iniciaban terapia con AVK cumplía algún criterio de exclusión de ECAs. Estos pacientes tenían un aumento significativo del riesgo de eventos clínicos adversos a los dos años. Además, este riesgo se incrementa significativamente a mayor número de criterios de exclusión presentes. Esto hace imprescindible considerar las características basales de los pacientes de la práctica clínica diaria en la toma de decisiones terapéuticas en FA.

CO-262. Resultados clínicos de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en pacientes con uso concomitante de fármacos antiepilépticos en el registro MACACOD

Carla Moret Puig¹; Sergi Mojal García²; Melania Plaza Seijas²; René Acosta-Isaac¹; Juan Carlos Souto Andrés¹

¹Unitat d’Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ²Institut d’Investigació Biomèdica de Sant Pau. Barcelona

Introducción: Los antiepilépticos son inductores del CYP3A4 y/o de la glicoproteína-P. Las guías europeas recomiendan evitar el uso concomitante ACOD con fármacos antiepilépticos (FAE) por riesgo de aumento de eventos trombóticos.

Objetivo: Valorar el efecto de la interacción de los FAE y los ACOD en un registro en vida real.

Material: Se analizaron los resultados demográficos y clínicos de los pacientes incluidos en el registro MACACOD (Modelo de Aplicación Clínica de ACOD, NCT04042155) de julio de 2019 a mayo de 2023. 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 2 puntos. Se consideran Complicaciones Relevantes No Mayores Trombóticas (CRNMT) las Tromboflebitis superficiales, las Trombosis Venosas Profundas, los Accidentes Vasculares Transitorios y los Infartos Agudos de Miocardio y Complicaciones Relevantes No Mayores Hemorrágicas (CRNMB), los eventos con puntuación en la escala BARC de 2 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 1475 pacientes forman parte del registro. Se incluyeron 1392 pacientes con mínimo un seguimiento, 1344 FA y 48 TEV, de los cuales 25 pacientes tomaban FAE (16 levetiracetam, 3 valproato sódico, 2 carbamazepina, 1 fenitofina, 1 fenobarbital, 1 topiramato y 1 levetiracetam + carbamazepina) concomitantemente con ACOD (14 edoxabán, 3 apixabán, 4 dabigatrán y 4 rivaroxabán). Los pacientes con uso concomitante de ACOD y FAE tienen una puntuación CHA₂DS₂-VASc más alta (4,68 frente a 4, $p < 0,05$) y una mayor incidencia de eventos tromboembólicos previos (32 % frente a 15,4 %, $p < 0,05$) (Tabla 1, ver en página siguiente). No hubo diferencias en los parámetros clínicos y biológicos, incluida la actividad anti-FXa pico y

Tabla 1. Características generales de los pacientes del registro MACACOD según toma de fármacos antiépilépticos (pacientes con mínimo 1 seguimiento)

	ACOD		ACOD + FAE		p-valor
Años seguimiento total	2406.47		35		
Número pacientes	1367		25		
Seguimiento; Med [P25-P75]	1.78 [0.89-2.52]		1.39 [0.80-1.90]		
Variables categóricas	n	(%)	n	(%)	p-valor
Sexo (hombre)	726	(53.1 %)	11	(44.0 %)	0.366
Indicación TAO (FA No Valv.)	1241	(90.8 %)	24	(96.0 %)	0.721
Tipo paciente (Naíf)	373	(27.3 %)	8	(32.0 %)	0.600
Fármacos con interacción	228	(16.7 %)	25	(100.0 %)	< 0.001
Fármacos antiépilépticos	0	(0.0 %)	25	(100.0 %)	-
Tratamiento antiagregante	108	(7.9 %)	1	(4.0 %)	0.715
<i>Filtrado glomerular</i>					
< 30:	60	(4.4 %)	1	(4.0 %)	
30-90:	1120	(82.1 %)	22	(88.0 %)	0.761
> 90:	185	(13.6 %)	2	(8.0 %)	
Antecedentes trombosis	211	(15.4 %)	8	(32.0 %)	0.045
Antecedentes hemorragia	263	(19.2 %)	2	(8.0 %)	0.202
Variables continuas	Media	DS	Media	DS	p-valor
Edad	77.7	9.1	79.5	5.9	0.404
Peso	74.7	16.1	73.7	20	0.377
IMC	27.3	5.2	27	6.4	0.307
Índice de Comorbilidad de Charlson	1.54	1.45	1.96	1.65	0.183
CHA2DS2-VASc	4	1.61	4.68	1.41	0.029
HAS-BLED	2.19	0.85	2.4	0.96	0.334
Filtrado glomerular	63.7	26.3	63.6	21.4	0.752
Niveles de anti-FXa VALLE	0.34	0.68	0.30	0.57	0.279
Niveles de anti-FXa PICO	1.41	0.61	1.19	0.53	0.264

valle. A pesar de que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las incidencias de complicaciones mayores, se observa un ligero aumento de complicaciones hemorrágicas respecto al grupo basal. Tampoco hay diferencias en las CRNMT, las CRNMB ni en la mortalidad por cualquier causa (Tabla 2).

Tabla 2. Incidencia de complicaciones de los pacientes del registro MACACOD según toma de fármacos antiépilépticos (pacientes con mínimo 1 seguimiento)

	ACOD		ACOD + FAE		p-valor
Años seguimiento total	2406.47		35		
Número pacientes	1367		25		
Seguimiento; Med [P25-P75]	1.78 [0.89-2.52]		1.39 [0.80-1.90]		
Complicaciones	n	Inc. (IC 95 %)	n	Inc. (IC 95 %)	p-valor
Trombóticas graves	36	1.5 (1.05-2.07)	0	-	0.469
Hemorrágicas graves	77	3.2 (2.53-4)	2	5.71 (0.69-20.64)	0.412
Total complicaciones graves	113	4.7 (3.87-5.65)	2	5.71 (0.69-20.64)	0.783
Relevantes no mayores trombóticas	25	1.04 (0.67-1.53)	1	2.86 (0.07-15.92)	0.301
Relevantes no mayores hemorrágicas	148	6.15 (5.2-7.22)	4	11.43 (3.11-29.26)	0.214
Total complicaciones relevantes	173	7.19 (6.16-8.34)	5	14.29 (4.64-33.34)	0.123
Mortalidad por cualquier causa	122	5.07 (4.21-6.05)	1	2.86 (0.07-15.92)	0.563

Conclusiones: En nuestra experiencia, la cohorte ACOD y FAE tiene mayor riesgo de tromboembolismo (por puntuación CHA₂DS₂VASc) e incidencia de eventos trombóticos previos. Sin embargo, no se observaron diferencias en las complicaciones mayores, relevantes ni en la mortalidad por cualquier causa tras 1.39 años (0.80-1.90) de media de tratamiento concomitante. Los parámetros biológicos incluyendo los niveles de actividad anti-FXa fueron similares en ambos grupos, sin observar efecto de la inducción metabólica de los FAE en los niveles de actividad de los ACOD anti-Xa en nuestra cohorte. Los ACOD parecen ser seguros y eficaces para los pacientes que toman FAE.

Agradecimientos a DAIICHI-SANKYO España.

CO-263. Nuevo antídoto de las heparinas de bajo peso molecular basado en una antitrombina recombinante

J. Peñas-Martínez; D. Zaragoza-Huesca; S. Espín; I. Zuazu; H. Cano; M. L. Lozano; I. Martínez-Martínez

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

Introducción: Una de las principales complicaciones de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) es el desarrollo de eventos hemorrágicos de difícil manejo, ya que hasta la fecha no se dispone en la clínica de antídotos eficaces para neutralizar su efecto anticoagulante.

Objetivo: El objetivo de este trabajo ha sido diseñar un antídoto para las HBPM capaz de reducir su efecto anticoagulante.

Material: Expresamos en células HEK-EBNA una antitrombina recombinante con 4 mutaciones diferentes mediante mutagénesis dirigida. Tras la purificación de la proteína, se determinó su capacidad inhibitoria de las actividades del FXa y la trombina y su afinidad por heparina. En un estudio *in vivo*, se inyectó a ratones C57BL/6J vehículo (PBS), 3 mg/kg de enoxaparina, 20 mg/kg de antídoto o una combinación de estos dos últimos ($n = 10$ por grupo). En un ensayo *ex vivo*, se utilizó plasma de pacientes ($n = 4$) tratados con HBPM (60 mg/12 horas de enoxaparina o 7500 UI/día de bemiparina) para medir la actividad anti-FXa en un coagulómetro añadiendo diferentes concentraciones del antídoto.

Resultados: Nuestro antídoto no mostró actividad anti-FXa ni anti-FIIa, se expresó 2,7 veces más que la antitrombina wild-type, y presentaba una afinidad por la HBPM 2,6 veces mayor que la glicofoma beta de antitrombina. El plasma de los ratones inyectados con el antídoto o con la combinación de heparina y antídoto mostró una actividad de FXa significativamente mayor que la de los ratones inyectados con heparina (heparin vs antídoto: $p = 0.0025$; heparin vs heparin+antídoto: $p = < 0.0001$) (Fig. 1). Además, el antídoto revirtió completamente la actividad anti-FXa a una dosis de 1,03 μM en plasma de pacientes anticoagulados con HBPM.

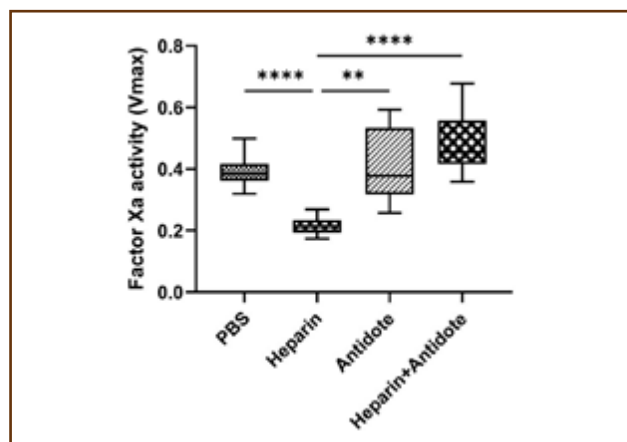


Fig. 1. Actividad plasmática de FXa en ratones. Los ratones se dividieron en 4 grupos ($n = 5$ machos y 5 hembras en cada grupo). Los ratones fueron anestesiados con isofluorano administrado por inhalación. En el grupo 1, los ratones recibieron una inyección subcutánea (sc) de 100 μl de PBS y 10 minutos después una inyección en el seno retro-orbital de 100 μl de PBS. En el grupo 2, se inyectó a los ratones en las mismas condiciones del grupo 1 pero con enoxaparina sc y PBS en el seno retroorbital. En el grupo 3, los ratones fueron inyectados con PBS sc y antídoto en el seno retroorbital. En el grupo 4, se inyectó heparina sc y antídoto en el seno retroorbital. Cinco minutos después de la última inyección, se extrajo sangre citratada de la vena cava y se procedió a la eutanasia de los ratones. La heparina se inyectó a una dosis de 3 mg/kg y el antídoto a una concentración de 20 mg/kg. Se aisló el plasma por centrifugación a 2300 g durante 15 minutos y se midió la actividad anti-FXa por métodos cromogénicos.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que esta molécula recombinante, por acciones pleiotrópicas, podría ser eficaz en el bloqueo del efecto anticoagulante de las HBPM.

Financiación: PI21/00210 y cofinanciado por la Unión Europea, Grifols S.A.: premio GATRA, Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia: Premio López Borrasca.

CO-264. Estudio comparativo entre la dosis reducida de rivaroxabán/apixabán y el tratamiento con antagonistas de la vitamina K para la prevención secundaria del tromboembolismo venoso

Pável Olivera¹; Desirée Campoy¹; César Velásquez Escandón²; Katia Flores Aparco³; Tania Canals⁴; Sofia Muzio¹; Marina Serra Carrera¹; Ramón Salina⁵; Francesc Bosch¹

¹Departamento de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

²Fundación Sanitària Mollet. Mollet del Vallès, Barcelona. ³Hospital Universitari General de Catalunya. Cugat del Vallès, Barcelona. ⁴Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus, Tarragona. ⁵Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona

Introducción: En el tromboembolismo venoso (TVE) la duración del tratamiento anticoagulante después del período de anticoagulación (3-6 meses) está determinado por la ausencia de un factor riesgo mayor o la persistencia de este. El uso de rivaroxabán 10 mg/d y apixabán 2,5/12 h como prevención secundaria (PS) después del período de anticoagulación estándar demostró ser una estrategia eficaz y muy segura para prevenir recurrencias, sin aumentar sangrados. Sin embargo, en España, la limitación de la financiación de estos fármacos hace que la mayoría de los pacientes reciban la PS con antagonistas de la vitamina K (AVK) [INR:2-3]. Existe escasa evidencia de cuál es el régimen de anticoagulación más adecuado (estándar VS reducida) en los pacientes con tromboembolismo venoso que inician la PS.

Objetivo: Evaluar la efectividad y la seguridad de las dosis reducidas de rivaroxabán y apixabán a dosis reducida (DR) comparado con una cohorte de pacientes con AVK.

Material: Entre 2018 y 2022 se incluyeron de manera consecutiva pacientes > 18 años con trombosis venosa (TVP o TEP) que completaron tratamiento (3-6 meses) con dosis estándar de rivaroxabán y apixabán y que pasaron a PS con una DR. La reducción de dosis se realizó según el Algoritmo de la Fig.1. Se planificó un seguimiento de todos los pacientes de al menos 12 meses. Se evaluaron el TVE recurrente, hemorragia mayor y hemorragia no mayor pero clínicamente relevante (NMCR).

Resultados: De un total de 718 pacientes (54,8 % mujeres) con una edad media de $53,6 \pm 19,1$ años; 268 iniciaron la fase de PS con AVK (INR:2-3), TRT medio:56 %. De los 450 pacientes con rivaroxabán 10 mg/24 y apixabán 2,5 mg/12 h (65,5 % mujeres), el 55,5 % ($n = 250$) recibió rivaroxabán y el 44,5 % apixabán. El tiempo medio de seguimiento desde el inicio de la PS hasta la última visita fue de $38 \pm 19,5$ meses. El valor medio de Dímero-D previo al inicio de la PS fue de 188 $\mu\text{g/L}$. El 74 % ($n = 333$) presentaba un TEV no provocado y el 7,7 % ($n = 35$) era por-

tador de una trombofilia menor. Observamos tasas comparables de recurrencia de TEV para los grupos de tratamiento con DR y AVK durante el seguimiento (odds ratio ajustado (AOR) = 0,95; IC del 95 %: 0,53 a 1,68), incluida la TVP (AOR = 1,06; IC del 95 %: 0,52 a 2,17) y TEP (ORA = 0,78; IC 95 % 0,31-1,96). Sin embargo, las DR de rivaroxabán y apixabán se asociaron significativamente con menos eventos hemorrágicos mayores y NMCR que los AVK (AOR = 0,18; IC del 95 %: 0,04-0,83) (Fig. 1).

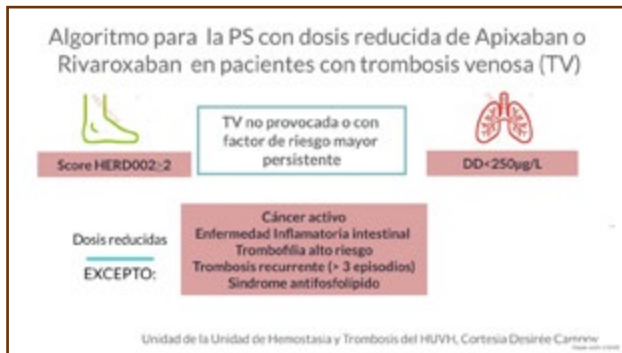


Fig. 1.

Conclusiones: Nuestros datos proporcionan evidencia clínica real de que la PS con DR de rivaroxabán y apixabán están asociadas con un riesgo comparable de recurrencia de TEV y significativamente menos eventos de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante en comparación con los AVK. Nuestros hallazgos agregan valor y pueden servir de referencia para ayudar al sistema de salud a replantearse la financiación de estos fármacos en España.

CO-265. Papel de la heparina de bajo peso molecular en la prevención de abortos durante la gestación

Nora Suárez Marcos; Elena Masana Flores; Ana María Pardo Vela; María del Mar Fernández Sánchez; Alicia Delgado García; Laura Entrena Ureña

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: El uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante el embarazo como prevención de abortos es controvertido. Se recomienda su utilización en gestantes que presenten trombofilia de alto riesgo y/o con antecedentes de abortos secundarios a fenómenos trombóticos documentados. Además del efecto anticoagulante, se ha reportado una mejoría de la tasa de natalidad por un mecanismo fisiopatológico no del todo conocido. Es capaz de intervenir en la fase precoz de la gestación en mecanismos como la adherencia e implantación del blastocisto y la invasión trofoblástica. Por ello, se ha establecido como una opción terapéutica en pacientes con abortos de repetición, especialmente precoces y sin otra etiología filiada, y en aquellas con fallo de im-

plantación recurrente tras fecundación *in vitro* (FIV). La literatura disponible no permite realizar recomendaciones sobre ningún tratamiento específico para los abortos idiopáticos de repetición.

Objetivo: Evaluar la utilización y el efecto de la HBPM en el embarazo en mujeres con antecedentes personales de abortos, trombofilia o fallo de implantación por FIV.

Material: Recogida retrospectiva de datos de las pacientes que han recibido tratamiento con HBPM durante la gestación tras firma de consentimiento informado en nuestro centro.

Resultados: Se incluyen 258 pacientes con rango de edad entre 17 y 47 años, con una mediana de 35 años. Analizando antecedentes familiares (AF), 15.9 % presentan AF de abortos y 31.8 % de ETEV o trombofilia. En cuanto a antecedentes personales (AP), un 13.6 % han presentado trombosis, un 10.5 % tienen algún FRCV (principalmente obesidad y algunos casos de HTA, SOP, DM gestacional y dislipemia) y un 15.1 % son fumadoras. Un 76.7 % (198) presentan AP de abortos, la mayoría de ellos precoces, con una mediana de 2 y un rango entre 0 y 6. El 54.7 % tenían algún hijo previo, utilizando el 40 % HBPM durante el embarazo. Habían sufrido fallo de implantación tras FIV 24 gestantes. Precisan ajuste en la dosis un 33.7 % de las pacientes para mantener un nivel diana profiláctico de Anti-Xa de 0.3. 45.3 % tienen estudio de trombofilia positivo. De estas 117, 19 pacientes presentan una trombofilia de alto riesgo, 34 de moderado, 62 de bajo y 2 de riesgo indefinido. Observamos un total de 33 abortos (12.88 %) con 225 nacidos vivos. 12 de ellos en pacientes con trombofilia: 2 en trombofilia de alto riesgo (SAF), 3 de riesgo moderado (déficit PS, de PS y PC y déficit PS y homocigosis del FXII) y 7 de bajo riesgo (4 heterocigosis FVL, 2 heterocigosis de protrombina y una homocigosis del FXII). El riesgo de la trombofilia se relaciona con el porcentaje de abortos: 10.5 % de abortos entre las de alto riesgo, 8.8 % en las de moderado y 6.5 % en las de bajo. Se reportan efectos secundarios en 3 pacientes: migrañas que requieren cambio de molécula de HBPM y epistaxis y sangrado vaginal autolimitados (Tabla 1; Fig. 1, ver en página siguiente).

Tabla 1. Características basales de las pacientes (n = 258)

Edad, mediana (rango)	35	(17-45)
Antecedentes familiares trombosis, n (%)	82	31,80 %
Antecedentes familiares abortos, n (%)	41	15,89 %
FRCV, n (%)	27	10,47 %
Fumadoras, n (%)	39	15,12 %
Antecedente personal de trombosis, n (%)	35	13,57 %
Antecedente personal de abortos, n (%)	198	76,74 %
Abortos previos, mediana (rango)	2	(0-6)
Fallos de FIV, n (%)	24	9,30 %
Estudio trombofilia positivo, n (%)	117	
Bajo riesgo	62	
Riesgo intermedio	34	45,30 %
Alto riesgo	19	
Riesgo indefinido	2	

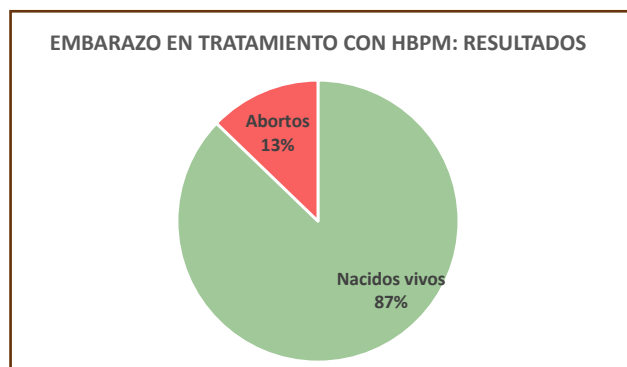


Fig. 1.

Conclusiones:

1. En nuestra experiencia, la utilización de HBPM durante la gestación es segura, con efectos secundarios leves en el 1 % de las pacientes.
2. Encontramos un 87 % de nacidos vivos en una población con un 76.7 % de AP de abortos
3. El tipo de trombofilia, aunque la muestra es limitada, se relaciona con el porcentaje de abortos.
4. Precisan ajuste en la dosis un 33.7 % de las pacientes para mantener una diana de Anti-Xa profiláctica de 0.3.
5. Difícil extraer conclusiones significativas dada la escasez de estudios comparativos y prospectivos existentes en estas pacientes.

Bibliografía recomendada:

1. Rasmak Roepke E, Hellgren M, Hjertberg R, Blomqvist L, Mathiesen L, Henic E, Lalitkumar S, Strandell A. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss - a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97(8):921-41. DOI: 10.1111/aogs.13352
2. Fiedler K, Würfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Eur J Med Res* 2004;9(4):207-14.
3. Yang XL, Chen F, Yang XY, Du GH, Xu Y. Efficacy of low-molecular-weight heparin on the outcomes of *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection pregnancy in non-thrombophilic women: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97(9):1061-72. DOI: 10.1111/aogs.13359
4. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, Sayre T, Naidoo P, Shan J, Leisegang R. Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther* 2020;37(1):27-40. DOI: 10.1007/s12325-019-01124-z

CO-266. Incremento de las dosis de enoxaparina en una serie de 100 pacientes pediátricos con trombosis venosa profunda: necesidad de monitorización precoz

Rubén Berrueto Moreno¹; Arturo Cohen Sánchez²; Anna Ruiz Llobet¹; Susanna Gassiot Riu¹; Edurne Sarrate García¹; Nuria

Caballero Mencía¹; Cristina Benedicto Moreno¹; María Solsona Gadea¹; Montserrat Mesegué Meda¹; Elisa González Forster¹

¹Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ²Facultad Medicina Universidad de Vic-Universidad Central de Cataluña. Vic, Barcelona

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica, pero es una complicación creciente, en especial en pacientes hospitalizados. La enoxaparina es el tratamiento anticoagulante más utilizado. En esta edad, las dosis recomendadas para conseguir un nivel terapéutico de anti factor X activado (anti-Xa) son más altas que en pacientes adultos.

Objetivo: Evaluar el ajuste de dosis de enoxaparina en pacientes pediátricos con ETV.

Material: Estudio retrospectivo observacional en pacientes de 0-18 años atendidos en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, tratados con enoxaparina en el contexto de una ETV entre enero de 2019 y junio de 2023, y en los que se haya monitorizado mediante anti-Xa. Se recogieron datos de filiación, relativos a la ETV y al tratamiento anticoagulante: dosis inicial/final de enoxaparina en relación con los controles anti-Xa.

Resultados: Se incluyeron un total de 100 pacientes con una edad media de $5,5 \pm 5,7$ años; 60 % eran varones. La ETV fue secundaria en el 90 % de los casos. La etiología principal se asoció a la presencia de un catéter venoso central en 56 % de pacientes, a una infección subyacente en un 20 %, a una cardiopatía en 5 % y a un cáncer subyacente o al tratamiento quimioterápico en otro 5 %. La localización de la trombosis y la clínica se resumen en la **tabla 1**, ver página siguiente. El tratamiento con enoxaparina se inició según las dosis recomendadas. La monitorización del anti-Xa motivó un incremento estadísticamente significativo de la dosis en todos los rangos de edad: *Pacientes < 3 meses* ($n = 19$): dosis media inicial de $1,46 \pm 0,14$ mg/kg/c12h *versus* dosis final $1,85 \pm 0,4$ mg/kg/c12h ($p < 0,001$). La mediana de cambios de dosis fue de 1 [rango intercuartílico (RI) 0-2] con mediana de días hasta alcanzar la dosis final de 3 [RI 2-6]. *Pacientes 3 meses a 1 año* ($n = 16$): dosis media inicial de $1,14 \pm 0,22$ mg/kg/c12h *versus* dosis media final de $1,64 \pm 0,45$ mg/kg/c12h ($p < 0,001$). La mediana de número de modificaciones fue de 1 [RI 1-3]; número de días hasta dosis final de 4 [RI 2-8,5]. *Niños > 1 año*: El 89,2 % ($n = 58$) inició el tratamiento con una dosis media de $0,98 \pm 0,78$ mg/kg/c12h. La dosis final incrementó de manera estadísticamente significativa hasta $1,12 \pm 0,27$ mg/kg/c12h ($p < 0,001$). Mediana de modificaciones de dosis: 0 [RI 0-1]; mediana de días hasta alcanzar la dosis final: 3 días [rango 0-9]. Por último, un total de 7 pacientes > 1 año (10,8 %) inició el tratamiento con una media de $1,53$ mg/kg/c24h. De estos, ninguno precisó que se modificara la dosis. Los incrementos de la dosis se relacionaron con la edad (74,2 % en < 1 año *versus* 39,6 % en > 1 año; $p < 0,0001$). No se encontraron diferencias en pacientes cardiopatas, ni en relación con la presencia de sintomatología o la localización de la trombosis.

Conclusiones: Casi el 50 % de los pacientes pediátricos de nuestra serie precisaron ajustar la dosis de enoxaparina para alcanzar el nivel deseado de anti-Xa. Aunque ocurrió en todos los rangos de edad, fue más marcado en niños < 1 año. Sin embargo, la monitorización precoz del tratamiento permitió que se alcanzara un nivel óptimo de la dosis de enoxaparina con una mediana de 3-4 días.

Tabla 1. Localización y clínica de los episodios trombóticos de la serie		
Localización	Número de pacientes	Clínica
Trombosis de seno venoso	27	Asintomáticas: 4 Signos HTIC: 19 Disminución del nivel de conciencia 2 Convulsiones 2
<i>Territorio inferior</i> Femoral/iliaca	23	Asintomáticas: 2; dolor, edema, enrojecimiento: 21.
Vena cava inferior	1	Asintomática 1
Renal	2 (1 caso extensión a cava)	Hematuria 2
<i>Territorio superior</i> Yugular	16	Asintomáticas: 13; disfunción CVC: 2; edema: 1
Humeral/axilar	7	Asintomática: 1; edema, dolor, enrojecimiento: 6
Subclavia	8	Asintomáticas: 2; edema, dolor: 6
Cardiaca	13	Asintomáticas: 11; insuficiencia cardíaca 2
Tromboembolismo pulmonar	2	Asintomática: 1; dificultad respiratoria: 1
Portal	1	Ascitis 1

HTIC: hipertensión intracraneal; CVC: catéter venoso central.

CO-267. Rivaroxabán versus enoxaparina para el manejo de la trombosis venosa en pacientes pediátricos. Datos preliminares del Estudio TROMBO-PED-VH

Sofía Laura Muzio; Desiree Campoy Castaño; Gonzalo Artaza Miñano; Marina Serra Carrera; Antonio Sole Magdalena; Irene Rocío Medina Rangel; Marc Bosch Schips; Sandra Novoa Jáuregui; Olga Benítez Hidalgo; Francesc Bosch Albareda; Pavel Eduardo Olivera Sumire

Hospital Universitari Vall d’Hebron. Barcelona

Introducción: La práctica clínica para el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) en la edad pediátrica se basa en la extrapolación de ensayos en adultos con datos mínimos sobre la eficacia y seguridad de la anticoagulación en niños. En nuestro medio el uso de Enoxaparina fue durante muchos años el estándar de tratamiento en esta etapa. Los resultados del programa EINS-TEIN-Jr, sirvieron para aprobar el uso de rivaroxabán para tratar el TEV y prevenir su recurrencia en niños de todas las edades. Sin embargo, no contamos con datos de vida real en nuestro entorno.

Objetivo: Evaluar y comparar la efectividad y seguridad del uso de rivaroxabán y Enoxaparina para el tratamiento del TEV en la edad pediátrica en vida real.

Material: Desde febrero del 2022 a febrero del 2023 se incluyeron de manera consecutiva 47 pacientes.

Resultados: Las características clínicas de los pacientes son descritas en la tabla 1. Los grupos de rivaroxabán y HBPM incluyeron 25 (13 varones; 7 ± 6,0 años) y 22 (14 varones; 8 ± 7,9 años) pacientes, (p= 0.402 y p=0.623 para edad y sexo respectivamente). No hubo diferencias en la localización de la trombosis (p>= 0.628), tipo de factor de riesgo (p= 0.434), hemoglobina (p>> 0.05), plaquetas (p >0.5), función renal (p=0.138), antecedentes de hemorragia (p = 0.082), u otras comorbilidades asociadas (todas p > 0.5). No hubo eventos hemorrágicos y la recurrencia de la trombosis ocurrió solo en 2 pacientes, 1 por cada grupo. En el grupo de pacientes con rivaroxabán encontramos diferencias significativas de las concentraciones plasmáticas pico (Cmáx) y valle (Cvalle) en los pacientes (Figs. 1 y 2).

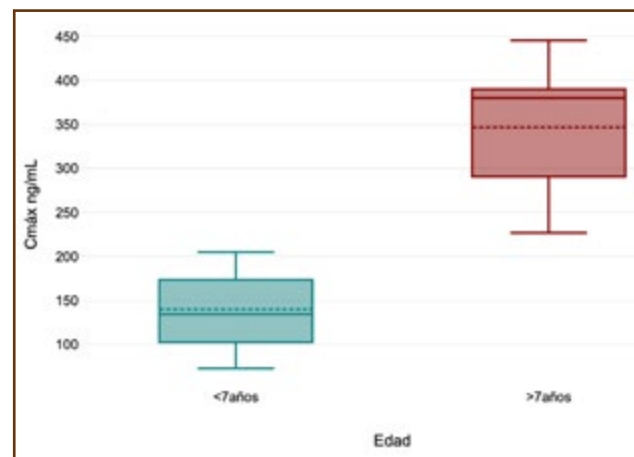


Fig. 1. Concentraciones plasmáticas Pico (Cmáx) de rivaroxabán por grupo de edad (< 7 años vs > 7 años).

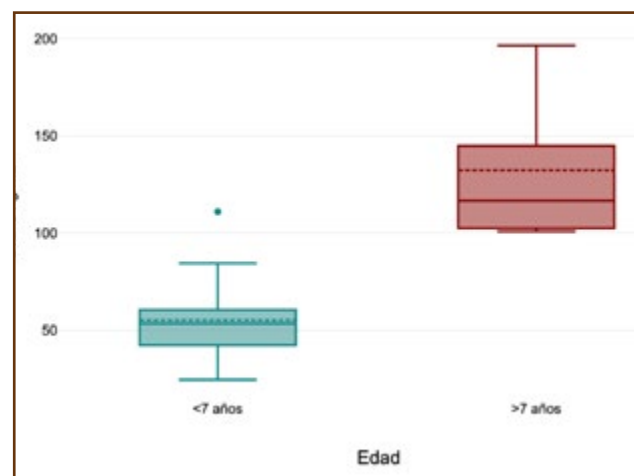


Fig. 2. Concentraciones plasmáticas Valle (Cvalle) de rivaroxabán por grupo de edad (< 7 años vs > 7 años).

Tabla 1. Características de la cohorte			
	Rivaroxabán (n = 25)	HBPM (n = 22)	p
Varones	13(52 %)	14(63.6 %)	NS
<i>Edad (años, mediana [rango])</i>	7.4 ± 6.0 años	6.8 ± 7,9 años	
Distribución por edad:			
< 2 meses	0	2 (9.0 %)	NS
2 meses-2 años	12 (48 %)	9 (40.7 %)	
> 2 a 7 años	5 (20 %)	4 (18.7 %)	
> 7 a 12 años	2 (8 %)	2 (9.0 %)	
12-18 años	6 (24 %)	5 (22.6 %)	
<i>Peso (kg, mediana [rango])</i>	17 [3.6,65.2]	16 [2.5,59.9]	
Distribución por peso:			
< 10 kg	10 (40 %)	9 (40.7 %)	NS
10 - < 30 kg	7 (28 %)	6 (27.2 %)	
30 - < 50 kg	2 (8 %)	3 (13.5 %)	
> 50 kg	6 (24 %)	4 (18.7 %)	
TEV provocada con factor de riesgo	21 (84 %)	19 (86.3 %)	NS
<i>Factores de riesgo más comunes; pacientes (%)</i>			
Enfermedades autoinmunes	0	2 (9.0 %)	NS
Sepsis (catéter)	4 (16 %)	3 (13.4 %)	
Trauma	2 (8 %)	3 (13.4 %)	
Sd. intestino corto (catéter)	6 (24 %)	4 (18.7 %)	
Otomastoiditis, encefalitis	4 (16 %)	2 (9.0 %)	
Cáncer	4 (16 %)	4 (18.7 %)	
Sd. nefrótico congénito	1 (4 %)	1(4.4 %)	
No Provocado	4 (16 %)	3 (13.4 %)	
Historia hemorrágica previa	1 (4 %)	2 (9 %)	
<i>Trombofilia</i>			
• Menor	2 (8 %)	1(4.5 %)	NS
• Mayor	2 (2 %)	1(4.5 %)	

TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar.

Conclusiones: Este es el primer estudio que examina datos de vida real de pacientes pediátricos con rivaroxabán en España. Nue-

tros resultados sugieren que rivaroxabán es bien tolerado y muestra un perfil de efectividad y seguridad similar a la enoxaparina.

Pósteres

COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

PO-444. Orientación diagnóstica ante una diátesis hemorrágica: importancia de una buena historia clínica

M. S. Ordás Miguélez, R. González Resina, A. López Peña, P. E. López Gomenz, M. Herrero Gutiérrez, L. Fernández Cuezva, J. E. Obregón Membreño, C. Rodríguez Lefler, L. Etxebarria Bahillo, L. Villarroya Martínez, R. Monleón Gil, J. M. Calvo Villas, N. Fernández Mosteirín

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Los trastornos hemorrágicos hereditarios son entidades poco frecuentes que cursan con un amplio espectro de manifestaciones hemorrágicas y se transmiten mediante distintos patrones de herencia. En ocasiones suponen un reto diagnóstico, ya que puede existir discordancia entre la clínica hemorrágica y los resultados analíticos.

Objetivos: Describir el caso de un paciente con perfil hemorrágico alto asociado a cirugía y pruebas de la coagulación no concluyentes.

Métodos: Se revisaron variables clínicas y analíticas obtenidas a partir de la historia clínica electrónica y el programa Modulab. Varón de 81 años remitido a consulta de Hemostasia en 2002 por haber presentado múltiples complicaciones hemorrágicas en el contexto de intervenciones quirúrgicas (apendicitis, rotura de divertículo, hidrocele y eventraciones secundarias) con necesidad de soporte transfusional. En el estudio inicial se observa alargamiento inespecífico del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), con estudio de agregación plaquetaria y niveles de factores de la coagulación implicados, incluyendo FVIII coagulante y cromogénico, normales. En 2009 se observa descenso significativo del FVIII-Coagulante (35,7 %), nivel de factor Von Willebrand cofactor de la ristocetina (FvW:RCo) en el límite inferior de la normalidad (52,1 %) y tiempo de obturación para colágeno/epinefrina en el límite superior (117 s). Ante la sospecha diagnóstica de FvW bajo y dados los antecedentes de sangrado, se decide administrar concentrados de FVIII/FvWdp o desmopresina ante procedimientos quirúrgicos. En 2010 se pierde el seguimiento y en 2019 requiere ingreso en clínica privada por complicación hemorrágica tras cirugía por cólico renal, precisando tratamiento con FVIII/FvWdp. En diciembre de 2022 es remitido para valoración previa a intervención de rodilla y extracción dental. No ha presentado clínica hemorrágica espontánea ni fuera del contexto quirúrgico. ISTH-BAT de 4 por antecedentes de sangrado posquirúrgico. Se realiza estudio tanto de hemostasia primaria como secundaria (Tabla I), así como estudio de agregación plaquetaria y autoinmunidad, ambos negativos. En el estudio de confirmación se observa TTPa normal con descenso de FVIII-Cromogénico (44 %), discrepante respecto a FVIII-Coagulante. Dados los antecedentes hemorrágicos, se solicita estudio molecular de FVIII, en el que se detecta estado de portador en he-

Tabla 1. Resultados del estudio de hemostasia primaria y secundaria

	Valores de normalidad	Estudio inicial (21/12/2022)	Estudio confirmatorio (17/02/2023)
TTPa	24,7-36,6 s	34 s	34,3 s
TP	11,5-15,5 s	13,5 s	13,6 s
TT	≤ 21 s	17,6 s	-
PFA colágeno/ADP	71-118 s	111 s	114 s
PFA colágeno/epinefrina	85-165 s	206 s	160 s
FVIII-cromogénico	60-150 %	71 %	44 %
FVIII-coagulante	60-150 %	69 %	61 %
FvW: RCo	45,6-176,3 %	88,7 %	91,4 %
FvW: Ag	52,2-177,9 %	81,7 %	93,4 %
FIX	60-150 %	115 %	-
FXI	60-150 %	102 %	-
FXII	60-150 %	91 %	-

ADP: adenosina difosfato; FvW: RCo: factor Von Willebrand cofactor de la ristocetina; FvW: Ag: factor Von Willebrand antigénico; PFA: platelet function analyzer; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; TT: tiempo de trombina.

terocigosis de la variante probablemente patogénica c.6518C>G; p.(Th2173Ser) en el gen F8. Este cambio de sentido se localiza en un dominio de unión a fosfolípidos, esencial para la actividad de la proteína p.(2040-2188). Este hallazgo apoya el contexto clínico del paciente y sería compatible con el diagnóstico de HAL. Se ha realizado exodoncia bajo tratamiento sustitutivo sin incidencias hemorrágicas y se encuentra pendiente de cirugía traumatológica.

Resultados: La HAL generalmente se diagnostica a partir de un análisis de hemostasia alterado en un estudio preoperatorio, por sangrado posquirúrgico o en estudios familiares. Los pacientes con fenotipo hemorrágico leve o con parámetros de hemostasia básica en el límite de la normalidad pueden pasar desapercibidos. Así, un resultado de TTPa normal no descarta el diagnóstico de hemofilia, sobre todo en sus formas leves.

Conclusiones: El interés de este caso radica en la importancia del perfil hemorrágico respecto a los estudios de laboratorio, ya que el paciente ha presentado múltiples complicaciones hemorrágicas aún con parámetros analíticos normales o discretamente alterados. La sintomatología hemorrágica ha sido el punto clave para solicitar el estudio molecular del FVIII, realizar el correcto diagnóstico del paciente e individualizar el abordaje terapéutico de cara a futuras cirugías.

PO-444a. Hemofilia A moderada: recomendaciones de un grupo de expertos

María Teresa Álvarez Román¹, Olga Benítez Hidalgo², Santiago Bonanad Boix³, José Manuel Calvo Villas⁴, María Fernanda López Fernández⁵, Francisco López Jaime⁶, Pascual Marco Vera⁷, Ramiro Núñez Vázquez⁸

¹Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ³Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁴Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁵Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña. ⁶Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. ⁷Hospital General de Alicante. Alicante. ⁸Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: El diagnóstico de la hemofilia A moderada (HAM) basado únicamente en los niveles de la proteína deficiente limitan su óptimo manejo y demoran el inicio de la profilaxis. La actualización de protocolos y la inclusión de nuevas variables en su diagnóstico, podrían evitar la infravaloración de la severidad de la enfermedad de algunos pacientes.

Objetivo: El objetivo del análisis fue elaborar recomendaciones orientadas a mejorar el manejo de los pacientes con HAM.

Material y método: Recomendaciones realizadas por un panel de ocho expertos en hemofilia de hospitales públicos con Unidad de Hemofilia Especializada (UHE), con más de 140 pacientes con HAM actualmente en seguimiento, con el objetivo de optimizar el manejo de los pacientes con HAM. Se partió de las necesidades no cubiertas detectadas en un análisis previo, realizado por el mismo panel, donde se concluyó la necesidad de trabajar en nuevas recomendaciones específicas para el manejo de los pacientes con HAM.

Resultados: El panel sugiere añadir otras variables (fenotipo hemorrágico, perfil genético y estado articular) a los niveles de FVIII para la clasificación de la gravedad de la hemofilia y su riesgo asociado. Se detallan pasos y procedimientos necesarios en la fase diagnóstica, incluyendo la realización de un estudio genético a todo paciente diagnosticado de hemofilia; así como durante su seguimiento (periodicidad, pruebas mínimas, visitas mínimas en UHE). Los expertos proponen un algoritmo que contribuya a facilitar la recomendación de inicio de profilaxis. Éste consta de: criterios únicos, independientes del nivel de FVIII, así como de variables que deben coexistir para sugerir valoración de tratamiento. También se ha trabajado en criterios de derivación, así como en situaciones consideradas de urgencia, para un traslado a centro con UHE.

Conclusiones: Las propuestas y recomendaciones recogidas por este panel de expertos pueden contribuir a la actualización y optimización del manejo del paciente con HAM, evitando su deterioro articular y mejorando su calidad de vida.

Fuentes de financiación: los servicios de redacción médica fueron proporcionados por Life Science Praxis con la financiación de Bayer Hispania.

PO-445. Evolución del arsenal terapéutico empleado en hemofilia A: experiencia en nuestro centro

A. M. Mena Santano¹, P. Pérez García², M. R. Prieto Bonilla¹, C. Ortega de la Cruz¹, F. J. López Jaime¹

¹Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga. ²Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

Introducción: El tratamiento de la hemofilia, basado en la administración intravenosa de factor, ha presentado en los últimos años grandes cambios debido a los problemas que planteaba el empleo de factor de vida media estándar, como la administración intravenosa, la corta vida media y el desarrollo de inhibidores. Todo ello, repercute en la calidad de vida y cumplimiento. Se pone de manifiesto la necesidad de mejorar la terapia, apareciendo así; los factores recombinantes de vida media extendida, fármacos que imitan la actividad del factor VIII o que inhiben la actividad de los anticoagulantes naturales como el inhibidor de la vía del factor tisular (TPFI) o antitrombina, además de la terapia génica que posibilita la producción de factor endógeno. Su aparición ha supuesto una revolución en el mundo de la hemofilia.

Métodos: Análisis observacional y retrospectivo de la evolución terapéutica en Hemofilia A en un centro de tercer nivel entre los años 2015 y 2023.

Resultados: Se han analizado un total de 79 pacientes con diagnóstico de hemofilia A en tratamiento profiláctico entre los años 2015-2023, de los cuales 19 (24 %), son menores de 12 años. En los años 2015-2016 por encima del 90 % de los pacientes recibía tratamiento con factores de vida media estándar, siendo entre los años 2017-2018, donde ese porcentaje comienza a descender a favor de los nuevos tratamientos. De forma relevante, en 2019 se produce un descenso del número de pacientes en tratamiento con factores de vida media estándar, aumentándose con factores de vida media extendida. Así, en el año 2022 el número de pacientes se equipara, viéndose superado su empleo en 2023 (15 y 21 %, respectivamente). En relación al empleo de terapia subcutánea, en 2017-2018 bajo ensayo clínico iniciamos tratamiento con emicizumab, tras ello y gracias a su aprobación el número de pacientes tratados ha ido exponencialmente en aumento, hasta el 2023, suponiendo el 31 % (23) del total. Respecto al resto de terapias: concizumab, MIM8, terapia génica, al encontrarse todavía en ensayo su acceso es limitado con un porcentaje acumulado en 2023 del 19 % (14). Respecto a la población menor de 12 años, el empleo de factores de vida media extendida se inicia en 2022, con hasta un 21 % (4) tratados en 2023. Cabe destacar el empleo de emicizumab en este subgrupo de población, que, iniciándose su uso en el año 2021, en el momento actual supone el 63 % (12), respecto al 15 % tratados con factores de vida media estándar.

Conclusiones:

- Desde el año 2017-2018 se ve un cambio progresivo respecto al tratamiento de la hemofilia A. La aparición de los factores de vida media extendida ha supuesto, junto con el emicizumab un cambio en el paradigma terapéutico.
- En población pediátrica parece que el empleo de emicizumab ha alcanzado gran importancia, siendo en 2023 la terapia predominante.

3. Es necesario el análisis comparativo entre las terapias empleadas en nuestro centro para extraer conclusiones significativas sobre posibles retos futuros.

PO-446. Profilaxis en coagulopatías congénitas con fenotipo hemorrágico grave y evolución de la artropatía hemofílica: estudio en vida real en el Hospital Universitario de A Coruña

Daniel García García, Nicanor Juan Rodríguez Díaz, Valentín Valdés Valiña, Manuel Delgado Prada, Alejandro García-Campos Losada, Marta Fernández Docampo, María Carmen Gómez del Castillo, María Fernanda Fernández López

Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

Introducción: Las coagulopatías congénitas con fenotipo hemorrágico grave, entre las que destaca la hemofilia A grave, se caracterizan por presentar sangrados espontáneos frecuentes. El tratamiento profiláctico de estas coagulopatías es el tratamiento de elección, siendo su objetivo prevenir episodios hemorrágicos y así evitar la aparición de artropatía hemofílica.

Métodos: Análisis observacional descriptivo retrospectivo de 34 pacientes con coagulopatías congénitas con fenotipo hemorrágico grave, en seguimiento en la actualidad en el Hospital Universitario de A Coruña. Los datos fueron analizados en SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), utilizando el χ^2 de Pearson (con corrección exacta de Fisher si necesaria) para evaluar la presencia de asociaciones entre las distintas variables cualitativas y t Student para variables cuantitativas. La mediana de edad de los pacientes fue de 29 años (6-68), un 91,2 % ($n = 31$) eran hemofílicos A, un 5,9 % ($n = 2$) hemofílicos B y uno (2,9 %) con enfermedad de Von Willebrand tipo 3. Un 85,3 % de ellos ($n = 29$) eran graves, un 11,8 % ($n = 4$) eran moderados y un 2,9 % ($n = 1$) eran leves.

Resultados: Todos los pacientes con hemofilia grave están en profilaxis y un 60 % de los pacientes con hemofilia moderada. Un 44,1 % ($n = 15$) realizó profilaxis primaria, un 47,1 % ($n = 16$) profilaxis secundaria y 3 pacientes (8,8 %) profilaxis terciaria. A partir de 2018, 12 (35,3 %) comenzaron a recibir profilaxis con factores de vida media extendida, 2 recibieron terapia génica, 2 emicizumab y uno marstacimab. El 82,4 % de los pacientes ($n = 28$) son adherentes al tratamiento, 4 (14,7 %) desarrollaron inhibidor de alto título y fueron sometidos a inmunotolerancia, erradicándose en el 100 % de los casos. La alteración genética más frecuente fue la mutación del intrón 22 ($n = 5$, 14,7 %), un 67 % ($n = 23$) presentó artropatía y la articulación con mayor tasa de artropatía fue el tobillo izquierdo ($n = 20$, 58,8 %). A pesar de la profilaxis, un 44,1 % de los pacientes ($n = 15$) siguió presentando hemartros. En el 44,1 % ($n = 15$) la artropatía progresó, en 5 (14,7 %) se estabilizó (no presentando ningún sangrado adicional) y mejoró en un 8,8 % ($n = 3$); en cambio hubo 4 pacientes que progresaron estando con profilaxis sin documentarse sangrados macroscópicos.

Conclusiones: Se demostró asociación significativa entre la progresión de la artropatía y la presencia de hemartros a pesar

de profilaxis ($p = 0,019$) y entre la profilaxis primaria y el no desarrollo de artropatía ($p = 0,001$). A destacar que no hubo relación estadísticamente significativa entre la presencia de inhibidor y el desarrollo de artropatía más grave o en más articulaciones ($p = 0,804$). Es imprescindible iniciar el tratamiento profiláctico antes de que se establezca artropatía. Esto queda evidenciado en nuestro trabajo al demostrarse asociación significativa entre el inicio del tratamiento de profilaxis primaria y el no desarrollo de artropatía posterior. La presencia de inhibidor no supuso el desarrollo de una artropatía más grave, probablemente debido al pequeño tamaño muestral y a que todos ellos fueron erradicados antes de establecerse daño articular grave. Llamamos la atención a 4 pacientes en los que la artropatía progresó de forma asintomática a pesar de estar en profilaxis. Consideramos necesarias mejores herramientas de diagnóstico precoz, especialmente en la población de pacientes asintomáticos que presentan microsangrados. Los resultados del estudio muestran la heterogeneidad de resultados en cuanto al fenotipo hemorrágico y su gravedad, así como el desarrollo y progresión de artropatía en los pacientes con o sin inhibidor, por lo que se hace imprescindible individualizar el tratamiento de nuestros pacientes.

PO-447. Resultados clínicos de la profilaxis con concentrados de factor VIII de vida media extendida en personas con hemofilia A

Fátima Olivo Moreno¹, Laura Fernández Cuezva², Nuria Fernández Mosteirín², José Manuel Calvo Villas²

¹Universidad de Zaragoza. Zaragoza. ²Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La profilaxis con terapia de reemplazo con factor VIII es de elección en personas con hemofilia A grave y moderada. En la actualidad, están disponibles nuevos concentrados de FVIII recombinante de vida media extendida (rFVIII-EHL) con una mejor farmacocinética que intentan reducir la carga de la hemofilia mejorando la eficacia hemostática, reduciendo las infusiones intravenosas y el coste económico de la profilaxis.

Objetivo: Describir el perfil clínico de las personas con hemofilia A (PwHA) en profilaxis con concentrados de rFVIII-EHL. Analizamos los cambios en la cobertura hemostática, el número de infusiones, el consumo de unidades de FVIII, el coste económico y las visitas hospitalarias, en PwHA que cambiaron de una profilaxis con rFVIII-SHL a un rFVIII-EHL.

Métodos: Estudio retrospectivo de PwHA atendidas en el servicio de Hematología, que cambiaron a una profilaxis con rFVIII-EHL desde una con rFVIII-SHL, desde mayo de 2020 a mayo de 2022. Se analizaron antes y después del cambio las variables: frecuencia administración, dosis rFVIII (UI/kg), tasas anualizadas sangrado, consumo anual unidades de rFVIII, gasto económico anual de la profilaxis con rFVIII y visitas al centro. Describimos el perfil clínico y los esquemas de profilaxis de las PwHA que cambian desde una profilaxis con concentrados de rFVIII-SHL a emicizumab.

Resultados: La mediana de dosis de rFVIII fue 28,6 UI/kg para SHL frente a 44,3 UI/kg para EHL ($p = 0,004$). Tras el cam-

bio, el régimen de administración 2 o 3 veces por semana disminuyó un 39 % y el número total de administraciones disminuyó de 156 a 91 en rFVIII-EHL ($p = 0,015$). El consumo de factor aumentó, mediana de 252 000 UI frente a 292 500 UI en el post cambio ($p = 0,68$). El ABR se mantuvo bajo (misma mediana). La mediana del gasto total fue de 118 188 euros para rFVIII-SHL frente a 115 896 euros para rFVIII-EHL ($p = 0,86$). Las consultas médicas y con enfermería aumentaron ($p = 0,89$ y $0,38$, respectivamente) (Figs. 1 y 2; Tabla 1).



Fig. 1. PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. Frecuencia de administración pre y poscambio ($n = 13$).

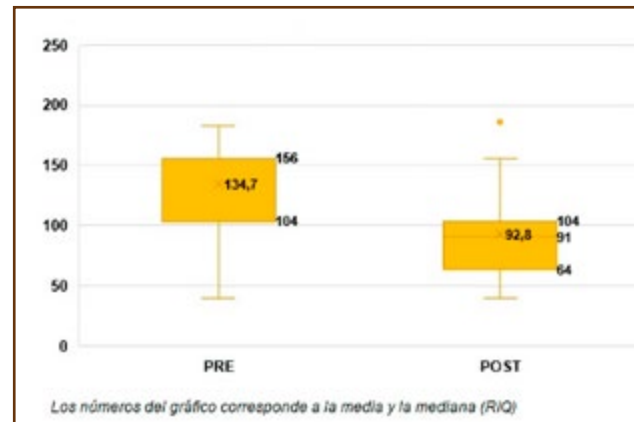


Fig. 2. PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. Número total de infusiones anuales de rFVIII previo y posterior al cambio ($n = 13$).

Conclusiones: La profilaxis con rFVIII-EHL reduce la frecuencia de administración semanal y número total de infusiones anuales, a expensas de aumentar la dosis (UI/kg).

	Profilaxis con rFVIII		p
	rFVIII-SHL	rFVIII-EHL	
ABR total			
- Media \pm DS	1,9 \pm 2,8	1,4 \pm 2,1	0,59
- Mediana (RIQ)	1 (0 - 3)	1 (0 - 2)	
ABR traumático			
- Media \pm DS	1,4 \pm 2,4	0,4 \pm 0,9	0,17
- Mediana (RIQ)	0 (0 - 2,5)	0 (0 - 0,8)	
ABR espontáneo			
- Media \pm DS	0,6 \pm 1,2	1 \pm 2,1	0,51
- Mediana (RIQ)	0 (0 - 0,8)	0 (0 - 1)	
Dosis UI/kg			
- Media \pm DS	29,7 \pm 11	44,5 \pm 13,3	0,004
- Mediana (RIQ)	28,6 (25 - 33,3)	44,3 (39,8 - 51,5)	
Administraciones, número			
- Media \pm DS	134,7 \pm 41,3	92,8 \pm 40,6	0,015
- Mediana (RIQ)	156 (104 - 156)	91 (64 - 104)	
UI de FVIII totales anuales			
- Media \pm DS	265.318,7 \pm 124.448,1	285.182,7 \pm 118.060,9	0,68
- Mediana (RIQ)	252.000 (187.000 - 312.000)	292.500 (197.000 - 328.500)	
Gasto total anual en euros			
- Media \pm DS	122.804,5 \pm 58.015,6	118.870,9 \pm 52.819,3	0,86
- Mediana (RIQ)	118.188 (87.703 - 146.328)	115.896 (86.483 - 144.212)	

PO-448. Profilaxis con emicizumab y resultados clínicos en personas con hemofilia A con y sin inhibidores: experiencia de los 5 centros de referencia portugueses de coagulopatías congénitas

Cristina Catarino¹, Eugénia Cruz², Ramón Salvado³, Susana Fernandes⁴, Sara Batalha⁵, Alexandra Santos⁶, Fátima Rodrigues¹, Artur Pereira¹, Raquel Maia⁵, Paula Kjollerstrom⁵, Elsa Rocha⁷, Manuela Lopes⁴, Jorge Tomaz³, Sara Morais²

¹Hospital Santa Maria. Lisboa, Portugal. ²Hospital Santo António. Oporto, Portugal. ³Hospital Universitário Coimbra. Coimbra, Portugal. ⁴Hospital São João. Oporto, Portugal. ⁵Hospital Dona Estefânea. Lisboa, Portugal. ⁶Hospital São José. Lisboa, Portugal. ⁷Hospital de Faro. Faro, Portugal

Introducción: El emicizumab ha representado un verdadero cambio de paradigma en la profilaxis de la hemofilia A en los últimos años. En Portugal, se aprobó para personas con inhibidores (PcHi) en 2018, y personas para sin inhibidores (PcH) en 2021.

Objetivo: Nuestro objetivo es evaluar la eficacia y seguridad del emicizumab en PcH con y sin inhibidores, acompañadas en Centros de Referencia de Coagulopatías Congénitas Portugueses.

Métodos: Se evaluaron retrospectivamente: la presencia de inhibidores, la edad al inicio de emicizumab, el tiempo de seguimiento, la presencia de articulaciones diana y el tipo de hemorragia en PcH, en profilaxis con emicizumab, durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2018 y marzo de 2023. En marzo de 2023, 30/38 PcH e inhibidores seguidas en los centros portugueses (21 niños y 9 adultos) y 8 sin inhibidores, estaban en profilaxis con emicizumab. Todos del sexo masculino. En las PcHi la edad de inicio del emicizumab osciló entre los 4 meses y los 55 años. En el grupo de niños sin inhibidores, la edad media de inicio fue de 2,5 años (0,7-7 años), y los 2 niños previamente no tratados con factor VIII (PUP) iniciaron emicizumab a los 0,7 y 12 meses. Se identificaron 27 articulaciones diana en 7/9 de los adultos y en 3/21 de los niños con inhibidores. El tiempo acumulado total, sobre emicizumab, fue de 1290 meses en las PcHi y de 93 meses en las PcH sin inhibidores.

Resultados: En 1/3 de los PcHi (10/30) no hubo necesidad de administrar terapéuticas hemostáticas coadyuvantes para prevenir o tratar ninguna hemorragia. Se realizó tratamiento en 7 hemorragias musculoesqueléticas (3 hemartrosis espontáneas y 4 hematomas musculares); en 5 hemorragias mucosas (mucosa oral/lengua; gastrointestinal y epistaxis), en 2 traumatismos craneoencefálicos (TCE) y en 4 hemorragias iatrogénicas (post extracciones dentales; post biopsia cutánea y post artrocentesis). En el grupo con inhibidores, tras este periodo de seguimiento, ya no se identificaron articulaciones diana. En los niños sin inhibidores, 7/8 nunca necesitaron tratamiento y sólo se produjo una hemorragia intestinal, tras una gastroenteritis. Este niño también fue sometido a terapia preventiva tras 2 TCE, sin confirmarse ninguna hemorragia intracraneal. Ocho PcHi fueron sometidos a 2 cirugías ortopédicas mayores (1 prótesis total de rodilla y 1 artrodesis bilateral por pie plano valgo) y 9 cirugías menores (2 colocaciones de catéter venoso central; 4 extracciones dentales, 1 desbridamiento ungüal y 2 biopsias cutáneas). El factor

VII recombinante activado fue eficaz en los procedimientos quirúrgicos en los que fue utilizado como terapéutica hemostática coadyuvante. No se observaron reacciones adversas asociadas al tratamiento con emicizumab ni al tratamiento hemostático. Cabe destacar que, durante este considerable periodo de seguimiento, todos los episodios hemorrágicos se trataron de forma ambulatoria, sin necesidad de hospitalización

Conclusiones: La experiencia en centros portugueses, tanto en adultos como en niños, con y sin inhibidores, parece demostrar que la profilaxis con emicizumab se asocia a un reducido número de episodios hemorrágicos, concretamente espontáneos.

PO-449. Experiencia “en práctica clínica real” de la atención perioperatoria en personas con hemofilia A (PwHA) en tratamiento con concentrados de rFVIII de vida media extendida (rFVIII-EHL) en centros de hemofilia del norte de España

Nuria Fernández Mosteirín¹, Julia Coll Vallier², Olga Castro González³, Cristina Sierra Aisa⁴, Maialen Lasa Eguialde⁵, Manuel Rodríguez López⁶, Carlos Pisón Herrero⁷, Belén González Mesones⁸, María Victoria Aznar Moreno⁴, M. Aránzazu Aguirre Arrizabalaga⁵, María Araiz Ramírez⁵, María José Paloma Mora², José Manuel Calvo Villas¹, Inmaculada Soto Ortega³

¹Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ²Hospital Universitario de Navarra. Pamplona. ³Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ⁴Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia. ⁵Hospital Universitario Donostia. Donostia. ⁶Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra. ⁷Hospital Universitario Araba. Gasteiz. ⁸Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción: Los concentrados de FVIII recombinante de vida media extendida (rEHL-FVIII) se utilizan cada vez más para la profilaxis en personas con hemofilia A (PwHA), pero la experiencia en su uso en el entorno perioperatorio es limitada.

Objetivo: Evaluar la experiencia “en práctica clínica real” en PwHA adultos tratados con productos rEHL-FVIII para mantener la hemostasia perioperatoria.

Métodos: Estudio transversal multicéntrico y retrospectivo que incluye PwHA de siete centros de referencia del grupo Hemonorte que fueron tratados con algún rEHL-FVIII como profilaxis quirúrgica entre enero de 2019 y enero de 2023. Se revisaron las PwHA con edad superior a 12 años sometidas a cirugía mayor o cirugía menor/procedimientos invasivos que recibieron algún producto rEHL-FVIII como profilaxis durante el periodo perioperatorio. Los datos sociodemográficos, clínicos y de resultados del tratamiento se recogieron retrospectivamente de las historias clínicas de las PwHA durante el tratamiento perioperatorio. La calificación de la eficacia se asignó como excelente, buena, moderada o sin respuesta

Resultados: Se incluyeron en estudio 38 PwHA con una edad mayor de 12 años, incluyendo HA leve ($n = 8$), HA moderada ($n = 7$), HA grave ($n = 23$), fueron sometidos a 8 cirugías mayores (4 ortopédicas) y 45 procedimientos menores. El tratamiento pe-

quirúrgico con rFVIII de cada cirugía/procedimiento quirúrgico invasivo incluyó 35 cirugías con rFVIII-Fc, 4 con ruriotocog alfa pegol, 6 con damotocog alfa pegol y 8 con turotocog alfa pegol. La hemostasia durante la cirugía se calificó como al menos buena o excelente en la mayoría de las cirugías mayores 8/9 y en todas las cirugías menores. Se notificó un hematoma leve tras 3 cirugías mayores y 1 menor. La mediana de consumo total de rEHL-FVIII para cirugía mayor hasta el día 7 fue de 270,5 UI/kg (rango 83,3-333,3 UI/kg). La mediana de la dosis preoperatoria de rEHL-FVII para cirugías mayores fue 45 UI/kg (rango: 35-50 UI/kg). La mediana de consumo de rEHL-FVIII para cirugía menor hasta el día 5 fue de 110,5 UI/kg (rango: 28,6-307,5 UI/kg) con una mediana de dosis preoperatoria de rFVIII para cirugías menores de 45 UI/kg (28,6 - 60 UI/kg). No se registraron trombosis ni aparición de inhibidores frente al FVIII (Tablas 1 y 2).

Conclusiones: Los resultados de nuestra serie “en práctica clínica real” confirman que los concentrados de rEHL-FVIII es una opción segura, eficaz y bien tolerada para la profilaxis hemostática en PwHA durante y después de la cirugía y procedimientos diagnósticos invasivos.

PO-450. Comparativa de costes y número de infusiones en el *switch* de factores de semivida estándar a factores de semivida extendida en pacientes con hemofilia A grave en profilaxis

P. Pérez García¹, A. M. Mena Santano², M. R. Prieto Bonilla², C. Ortega de la Cruz², F. J. López Jaime²

¹Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva. ²Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga

Introducción: La hemofilia A es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que causa un descenso del factor VIII (FVIII). Se puede manifestar en distintos grados según el nivel de FVIII, con < 1 % hablamos de hemofilia grave. Dentro de los tratamientos para la hemofilia A grave encontramos el sustitutivo con concentrados de factor. Estos pueden ser factores de vida media estándar (SHL) con una semivida de 8-12 h o factores de vida media extendida (EHL) con una semivida de 14-19h, que permite espaciar su administración.

Tabla 1. Experiencia con profilaxis con rFVIII-EHL para cirugía mayor

Tipo de cirugía	Gravedad HA	Tipo rFVIII-EHL	Dosis Pre-op rFVIII (IU/ml)	PFX/A demanda	Consumo rFVIII día +7 (Total IU)	Hemostasis
Apendicectomía abierta	Hemofilia A (grave)	Elocta®	50	Profilaxis	23 000	Excelente
Reemplazo total de rodilla	Hemofilia A (grave)	Elocta®	46,51	Profilaxis	22 000	Excelente
Sustitución total de cadera	Hemofilia A (grave)	Elocta®	50	Profilaxis	27 000	Buena
Hemorroidectomía	Hemofilia A (grave)	Elocta®	45	Profilaxis	32 000	Buena
Fractura periprotésica de rodilla	Hemofilia A (grave)	Adynovi®	35	Profilaxis	28 000	Buena
Rescate para anastomosis colorrectal	Hemofilia A (grave)	Elocta®	41	A demanda	10 000	Excelente
Reparación abierta de hernia inguinal	Hemofilia A (moderada)	Elocta®	42	A demanda	18 000	Excelente
Artrodesis tobillo derecho	Hemofilia A (grave)	Elocta®	53,11	A demanda	15 000	Excelente

Tabla 2. Experiencia con profilaxis con rFVIII-EHL para cirugía menor

	Endoscopia (n = 12)	Dental (n = 7)	Punción articular (n = 8)	Otras (n = 18)
<i>Dosis precirugía rFVIII (IU/Kg)</i>				
Mediana	40	45	50	40
Rango min-max	(32-50)	(40-60)	(45-57)	(16,6-55)
<i>Consumo rFVIII día +5</i>				
Mediana	97	45	215	93
Rango min-max	(32-154,2)	(40-150)	(205-283)	(28,6-307,5)
<i>Días de infusión rFVIII</i>				
Mediana	1	1	2	2
Rango mínimo-máximo	1-5	1-2	2-4	2-4

Objetivo: Conocer la diferencia en coste y de administración entre el tratamiento profiláctico con factores de tipo SHL y EHL en un centro de tercer nivel.

Métodos: Se ha elaborado un registro con pacientes afectos de hemofilia A grave que han recibido tratamiento en régimen de profilaxis con factores SHL, que posteriormente han cambiado a factores EHL, recogiendo tipo de factor, dosis, frecuencia de administración y fechas del cambio. Se ha comparado la diferencia que se ha encontrado en el gasto y en el número de inyecciones necesarias en dichos pacientes para su mantenimiento. Para la estimación de precios hemos consultado con farmacia hospitalaria. Se han realizado comparaciones en periodo de tratamiento mensual y anual.

Resultados: Contamos con una muestra de 37 pacientes, con una mediana de edad de 34 años (rango: 9-72 años). Los factores SHL empleados en nuestro centro fueron Advate® 14 (37,8 %), Refacto® 11 (29,7 %), Kovaltry® 7 (18,9 %), Novoeight® 2 (5,4 %), Fanhdi® 2 (5,4 %) y Kogenate® 1 (2,7 %). Los de tipo EHL empleados fueron Elocta® 19 (51 %), Adynovi® 10 (27 %), Jivi® 4 (10,8 %), Esperoct® 4 (10,8 %). El precio medio por UI de factor de tipo EHL es similar o mayor en algunos casos respecto a los factores de tipo SHL. Observamos un consumo mensual de dosis de factores SHL de 860 000 UI con un coste aproximado de 546 203,2 €, suponiendo 6 554 438,40 € anuales. En cambio, con factores EHL el consumo mensual fue de 813 800 UI con un coste de 366 637,46 €, suponiendo 4 399 649,52 € anuales. La media mensual de administración de tratamiento con factor SHL se sitúa en 10,3 inyecciones, siendo su pauta más frecuente 3 veces a la semana. Con factores EHL la media de inyección mensual fue de 8,8 con una pauta más frecuente cada 72 h. Esta diferencia supone al mes una reducción de inyecciones de 1,5, siendo al año de 18 inyecciones menos respecto a los SHL.

Conclusiones: En nuestra experiencia observamos una disminución del coste del tratamiento en profilaxis con factores de tipo EHL respecto a los SHL, así como una disminución del número de inyecciones requeridas, aportando mayor autonomía y calidad de vida al paciente.

PO-451. Encuesta de uso de emicizumab en Castilla-La Mancha. Grupo de Trombosis y Hemostasia SCMHH

Sonia Herrero Martín¹, Agustín Rodríguez Alén², Francisca Panadero Moratalla³, Angélica Martínez Velandia⁴, Mar Nebro Luque⁵, Diana Buenasmañanas Cervantes⁵, Bolívar Díaz Jordán⁶, Carlos Cerveró Santiago⁷, María J. García Vela⁸

¹Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. ²Hospital Universitario de Toledo. Toledo. ³Hospital Universitario de Albacete. Albacete. ⁴Hospital Santa Bárbara. Puertollano, Ciudad Real. ⁵Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real. ⁶Hospital General de Valdepeñas. Valdepeñas, Ciudad Real. ⁷Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. ⁸Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina, Toledo

Introducción: En 2021 tras tres años del lanzamiento de emicizumab en Europa se publicaron los resultados de una encuesta europea enviada a 144 centros de 34 países. La eficacia clínica y la seguridad se evaluaron como muy buenas, teniendo en cuenta

las limitaciones inherentes del estudio. Tras los datos del registro de hemofilia en Castilla-La Mancha (CLM), hemos enviado un cuestionario sobre su uso a los centros de CLM con pacientes en profilaxis con emicizumab.

Objetivo: Conocer la satisfacción y la experiencia de uso con emicizumab en nuestra comunidad, que cuenta con 14 hospitales públicos y ningún centro de Hemofilia.

Métodos: Se enviaron encuestas vía correo electrónico, tras presentación del proyecto en reunión informativa, a los 8 centros de CLM que en nuestro registro tienen pacientes en profilaxis con emicizumab. Consta de 38 preguntas agrupadas en 9 bloques: características del centro, disponibilidad del fármaco, percepción-satisfacción, seguridad, uso en hemofilia A (HA) con y sin inhibidor, monitorización, experiencia en pandemia covid-19 y otros usos. Nuestro último registro en CLM (2022) cuenta con 255 pacientes, 234 (91,8 %) son HA. Un total de 44 (17,2 %) pacientes con hemofilia grave siendo dos portadoras, 16 (6,3 %) moderada y 195 (76,5 %) leves. 57 pacientes reciben profilaxis, 12 casos (21 %) con emicizumab. Historia de inhibidor en 13 casos (25 % de los hemofílicos graves), 12 en HA. La encuesta estuvo abierta de abril a mayo 2023, suma ya un total de 14 casos con emicizumab. Respecto a nuestro registro de CLM de 2018, se ha incrementado el uso de emicizumab de 2 a 14 casos.

Resultados: De los 8 centros encuestados en CLM, todos son hematólogos que trabajan con pacientes adultos y pediátricos. Uso de emicizumab en 7 pacientes con HA grave sin inhibidor, 5 HA grave con inhibidor y 2 HA moderada sin inhibidor. En 5 casos (35,7 %) se introdujo emicizumab por recomendación del centro de hemofilia. En 100 % de los casos de HA con o sin inhibidor el grado de satisfacción se califica de excelente. Las principales razones de uso de emicizumab fueron mejorar la calidad de vida, su administración subcutánea y evitar los sangrados. El principal inconveniente en su uso es la falta de pruebas de monitorización en laboratorios y escasa experiencia en cirujías y de guías. 3 centros no tienen en laboratorio FVIII cromogénico bovino. Se identifica como un fármaco seguro. La pandemia de Covid-19 ha impactado favorablemente en 2 casos (14,3 %) y no se han reportado otros usos fuera de la hemofilia de emicizumab. El régimen más utilizado en pacientes sin inhibidor (4), y con inhibidor (3) el quincenal. No se han reportado efectos adversos.

Conclusiones: La satisfacción se califica como excelente con el uso de emicizumab, destacan su administración subcutánea, su eficacia, seguridad y mejora en la calidad de vida. Señalan como inconveniente la falta de guías de uso, escasa experiencia en cirujías y de pruebas de monitorización en nuestros laboratorios.

PO-452. Actualización de los datos de hemofilia en Castilla-La Mancha 2022/2023. Grupo Trombosis y Hemostasia SCMHH

Sonia Herrero Martín¹, Agustín Rodríguez Alén², Francisca Panadero Moratalla³, Mar Nebro Luque⁴, Diana Buenasmañanas Cervantes⁴, Angélica Martínez Velandia⁵, Bolívar L. Díaz Jordán⁶, Carlos Cerveró Santiago⁷, Ana del Rey Luján⁸, Lorena Picó Rico⁹, María J. García Vela¹⁰, Natalia Alba Urdiales²

¹Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. ²Hospital Universitario de Toledo. Toledo. ³Hospital Universitario de Albacete. Albacete. ⁴Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real. ⁵Hospital Santa Bárbara. Puertollano, Ciudad Real. ⁶Hospital General de Valdepeñas. Valdepeñas, Ciudad Real. ⁷Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. ⁸Hospital de Hellín. Hellín, Albacete. ⁹Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real. ¹⁰Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina, Toledo

Introducción: En el año 2008 se elaboró el primer censo oficial de la Hemofilia A (HA) y B (HB) en España. Faltan actualizaciones y se estima que hay unos 3.000 pacientes hemofílicos.

Objetivo: Nuestro principal objetivo es describir la prevalencia de HA y HB en Castilla-La Mancha (CLM), para compararla con nuestro primer registro autonómico de 2018 y con los escasos datos disponibles a nivel nacional.

Métodos: Incluimos en cada centro los datos codificados de nuestros pacientes diagnosticados con HA y HB en los 14 hospitales públicos en CLM, se utilizó una hoja Excel y se realizaron los cálculos con este programa.

Resultados: 255 pacientes registrados, 234 (91,8 %) son HA y 21 (8,2 %) HB, con un ratio de HA/HB de 11,1. Un total de 44 (17,2 %) pacientes con hemofilia grave siendo dos portadoras, 16 (6,3 %) moderada y 195 (76,5 %) leves. Contamos con 50 casos (19,6 %) en edad pediátrica. 57 pacientes reciben profilaxis, 38 (66,7 %) con factor recombinante, siendo 11 casos con factor recombinante de larga vida media, 12 casos (21 %) con emicizumab; y 7 (12,3 %) casos con factor plasmático. El 85 % de los pacientes con hemofilia grave/moderada están en profilaxis. Historia de inhibidor en 13 casos (5 % de la serie, supone el 25 % de los hemofílicos graves), 12 en HA (11 en grave y 1 en moderada) y 1 caso en HB leve. En las últimas publicaciones nacionales de prevalencia se registraron 2527 hemofílicos, 2192 afectadas por HA (87 %) y 335 por HB (13 %). El 32 % fueron graves, el 16 % moderados y el 52 % leves. El 23 % eran pacientes pediátricos. En nuestro registro tenemos más pacientes leves (76,5 % versus 52 %) y una mayor relación HA/HB (11,1 frente a 6,5). Respecto a nuestro registro de CLM de 2018, se han añadido 32 pacientes, los pacientes en tratamiento profiláctico han pasado de 46 (20,6 %) a 57 (22,3 %). Se ha incrementado el uso de emicizumab de 2 a 12 casos. Los pacientes con HA leve en tratamiento profiláctico también aumentaron de 3 a 7.

Conclusión: La actualización de datos nos acerca a la realidad de la hemofilia en CLM y nos puede ayudar a diseñar estrategias y necesidades, así como a valorar si hay diferencias acusadas entre los diferentes territorios en este momento de grandes cambios terapéuticos.

PO-453. El papel de la enfermera en la visita al paciente con hemofilia. Recogida sistemática de información y registro en la historia clínica

Eva Álvarez Martínez, Carmen Fernández Sarmiento, Gemma Guillén Peramos, Nuria Soto Bonet, Maristela Melado Delgado, Laura Bascuñana Sánchez, Olga Benítez Hidalgo, Diego José

Ramos Galindo, Sara del Carmen Martínez Caballero, Paula Cabrera Pérez, Vanessa Sentís Benito, Adrián Gómez Aizpun
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: Las coagulopatías congénitas poco frecuentes son enfermedades crónicas, que acompañan al paciente y a su familia durante toda su vida y requieren de un abordaje multidisciplinar. Uno de los profesionales responsables de la persona con hemofilia son las enfermeras formadas y capacitadas tal como recoge la guía de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) en su 3.ª edición. Dentro de sus funciones, de acuerdo con estas recomendaciones, está la coordinación de los servicios implicados en el cuidado del paciente.

Objetivos: Estandarizar la recogida de información que se obtiene en la visita de enfermería al paciente con hemofilia.

Métodos: Las enfermeras que conforman la Unidad de Hemofilia de HUVH, reciben una formación previa específica hasta estar capacitadas para la atención del paciente con hemofilia. Actualmente dispone de personal con amplia experiencia (más de 30 años), trabajando en coagulopatías congénitas. Nuestra trayectoria profesional y la formación académica continuada realizada, nos permite proponer algunas recomendaciones, sobre qué parámetros recoger dentro de la historia clínica de enfermería, con el fin de facilitar un abordaje del paciente de forma más eficiente y personalizada que favorezca e incremente la calidad asistencial y facilitando así la coordinación entre el equipo multidisciplinar.

Resultados: La visita de la enfermera de hemofilia se divide en tres partes, una basada en una entrevista estructurada en la que se recopila la información relacionada con: episodios hemorrágicos tratados y no tratados desde la última visita, valoración del dolor (según la escala EVA), seguimiento de la adherencia al tratamiento y su registro digital en una app médica, estilo de vida y actividad física, comorbilidades y fármacos relacionados. La segunda parte consiste en la exploración física de las articulaciones principales, toma de medidas antropométricas (peso y talla), registro de la información en relación al control analítico y administración del tratamiento pautado. Y una tercera parte dedicada a la educación sanitaria individualizada y adaptada a la realidad y necesidades propias de cada paciente y su familia.

Conclusiones: Se propone elaborar una plantilla que recoja la información más relevante de la consulta de enfermería, de cara a incluirla en la historia clínica del paciente con el objetivo de optimizar los cuidados para proporcionar un tratamiento integral, individualizado y de calidad.

PO-454. Necesidades no cubiertas en hemofilia A moderada: análisis estructurado de un grupo de expertos

María Teresa Álvarez-Román¹, Ramiro Núñez Vázquez², Pascual Marco Vera³, Francisco López Jaime⁴, María Fernanda López Fernández⁵, José Manuel Calvo Villas⁶, Santiago Bonanad Boix⁷, Olga Benítez Hidalgo⁸

¹Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ³Hospital General de Alicante. Alicante. ⁴Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. ⁵Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña. ⁶Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁷Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁸Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: La clasificación actual de la hemofilia A se basa en los niveles de FVIII (1). En España, la hemofilia A moderada (HAM) representa aproximadamente un 13,9 % del total de pacientes con hemofilia (2). Estos pacientes presentan cifras de artropatía y hemorragias similares a los pacientes con hemofilia A grave (2), aun así, al clasificarse como “menos grave”, el uso de la profilaxis reglada y continuada es más limitado (2), y se inicia cuando ya hay enfermedad articular (3,4), lo que puede llevar al desarrollo de artropatía y peor calidad de vida (2).

Objetivo: El objetivo del análisis fue identificar limitaciones y necesidades no cubiertas en el manejo de los pacientes con HAM, para optimizar el manejo de estos pacientes.

Métodos: Análisis de un panel de ocho expertos en hemofilia de hospitales públicos con Unidad de Hemofilia Especializada. Mediante un cuestionario reflejaron la realidad de la situación actual de la HAM en sus hospitales, con más de 140 pacientes en seguimiento. En una reunión posterior debatieron sobre las limitaciones y necesidades no cubiertas en estos pacientes.

Resultados: No todos los hospitales tienen protocolos específicos de manejo de la HAM, que, en muchos casos, es extrapolado del manejo de la hemofilia grave. Además, la periodicidad del seguimiento de los pacientes con HAM es muy variable entre centros, sobre todo en pacientes que no están en tratamiento profiláctico. Durante el análisis se detectaron limitaciones y necesidades de mejora en distintos puntos del manejo del paciente con HAM: optimizar la clasificación de la gravedad de la hemofilia para mayor utilidad en la práctica clínica, necesidad de análisis genético en todos los pacientes, estandarización y mejora de los protocolos asistenciales (seguimiento, criterios y circuitos de derivación, etc.), establecer criterios clínicos para la toma de decisión a la hora de recomendar tratamiento profiláctico en pacientes con HAM, entre otros.

Conclusiones: El panel pone de manifiesto la necesidad de trabajar en nuevas recomendaciones específicas para optimizar el manejo de la HAM en base a las limitaciones y necesidades detectadas en el análisis.

Conflicto de interés: los servicios de redacción médica fueron proporcionados por Life Science Praxis con la financiación de Bayer Hispania.

Bibliografía:

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26(Suppl.6):1-158.
2. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez R, Battle J, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia* 2009; 15(3):665-75.
3. Castaman G, Peyvandi F, De Cristofaro R, Pollio B, Di Minno DMN. Mild and Moderate Hemophilia A: Neglected Conditions, Still with Unmet Needs. Vol. 12, *J Clin Med* 2023; 12(4):1368. DOI: 10.3390/jcm12041368

4. Collins PW, Obaji SG, Roberts H, Gorsani D, Rayment R. Clinical phenotype of severe and moderate haemophilia: Who should receive prophylaxis and what is the target trough level? *Haemophilia* 2021; 27(2):192-8.

PO-455. Intervención mediante el ejercicio físico en personas con coagulopatías congénitas. Proyecto Hemovimiento

Gemma Chamorro Narváez¹, Laura Gimeno Soria², Marta Sofía Ordás Miguélez³, Nuria Fernández Mosteirín³, José Manuel Calvo Villas³

¹Consulta de Fisioterapia y Osteopatía Gemma Chamorro. Zaragoza. ²Trainext. Zaragoza. ³Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La actividad física supone un beneficio para las personas con coagulopatías congénitas mejorando la propiocepción y la fuerza muscular, reduciendo el riesgo de hemartrosis y mejorando la calidad de vida. Múltiples estudios evidencian la necesidad y el beneficio de establecer estilos de vida activos e incorporar el ejercicio físico regular a las personas con hemofilia y coagulopatías.

Objetivos: Comprobar la eficacia del programa de fisioterapia Ejercicio Físico y Coagulopatías Congénitas, en las que se combina el trabajo de movilidad, fuerza, flexibilidad y relajación en un grupo de personas con coagulopatías congénitas tras un periodo de seguimiento de 6 meses.

Material y métodos: Estudio prospectivo en 8 pacientes con coagulopatías congénitas o portadoras de hemofilia que se incluyeron en el proyecto de fisioterapia y tuvieron un seguimiento de al menos 6 meses para comprobar la evolución de los resultados. El programa de Fisioterapia incluyó sesiones educativas y ejercicios de fuerza muscular, movilidad y propiocepción, adaptados a cada persona y su estado articular. Las personas con hemofilia continuaron con el tratamiento médico con concentrados de factor pautado con anterioridad por su hematólogo. Para la evaluación de los resultados en los pacientes con coagulopatías antes y 6 meses después del programa se utilizó el HJHS (Haemophilia Joint Health Score) y en las pacientes con otras coagulopatías se utilizó la escala EVA de dolor en columna cervico-lumbar. Las personas con hemartrosis aguda o con inhibidores del factor VIII y IX fueron excluidos.

Resultados: Se analizaron 8 pacientes adultos (4 varones) con mediana de edad de 42 años (53-27). Los diagnósticos hematológicos fueron 2 hemofilia A (HA) leve, 2 (HA) grave en tratamiento con concentrado de rFVIII, 2 enfermedad de Von Willebrand y 2 mujeres portadoras (HA/HB). Se compararon las medidas iniciales y finales (a los 6 meses del programa). Las puntuaciones HJHS mayores al inicio fueron en los pacientes con hemofilia A grave 51 y 32, en los 2 con HA leve fueron 2 y 7 y a los seis meses del programa los resultados HJHS fueron 44, 3, 1 y 3. Las pacientes con enfermedad Von Willebrand pasaron de una puntuación EVA al inicio de 3 y 9 a 6 y 8 a los seis meses del programa. Las portadoras de hemofilia tuvieron una puntuación EVA al inicio de 10 y 8 y a los seis meses 8 y 5. Todas las personas que

completaron los 6 meses del programa de fisioterapia redujeron la puntuación de los scores (HJHS y EVA). Ningún paciente tuvo hemartrosis u otro sangrado (Tablas 1 y 2).

Conclusiones: El programa de fisioterapia Ejercicio Físico y Coagulopatías Congénitas es eficaz para mejorar las puntuaciones del score de evaluación articular tanto en personas con hemofilia A grave y leve (HJHS) como en otras coagulopatías congénitas (EVA). En nuestra experiencia el beneficio del programa se ha registrado en las personas que completaron los seis meses del programa completo.

Tabla 1. Mediciones iniciales y finales de los parámetros de la escala de salud articular HJHS en personas con hemofilia

Tipo coagulopatía	Gravedad	Programa de fisioterapia	HJHS inicial	HJHS final
Hemofilia A	Leve	Completo	2	1
Hemofilia A	Leve	Completo	7	3
Hemofilia A	Grave	Completo	51	44
Hemofilia A	Grave	Parcial	32	39

PO-456. Impacto clínico positivo tras el cambio a turoctocog alfa pegol: experiencia en vida real

Olga Benítez Hidalgo, Marina Serra, Juan Carlos Juárez Giménez
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: El tratamiento sustitutivo con concentrados de vida media extendida (EHL; del inglés *extended-half life*) ha permitido disminuir el número de infusiones semanales en comparación con los concentrados de vida media estándar sin comprometer la cobertura hemostática situándose como parte del arsenal terapéutico estándar en los pacientes con hemofilia.

Objetivo: Analizar el impacto clínico en pacientes con Hemofilia A tras el cambio a turoctocog alfa pegol en pacientes de un único centro en España.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico que incluye pacientes en tratamiento en profilaxis con turoctocog alfa pegol. Incluye como variables: edad, frecuencia de administración y tasas de sangrado anualizada. Se realiza una comparativa con el tratamiento previo de los mismos pacientes

Resultados: Desde junio de 2020, 16 pacientes con hemofilia A iniciaron profilaxis con turoctocog alfa pegol (mediana de se-

Tabla 2. Media de las mediciones iniciales y finales de los parámetros de la escala de salud articular EVA en personas con hemofilia

Tipo coagulopatía	Programa Fisioterapia	Act física 2/3 SEM	Postura	Acortamiento cadena posterior	Limitación Movilidad lumbar/ cervical	Espinalgias	EVA Dolor Columna Cervical Lumbar
Enfermedad de Von Willebrand	Completo						
Inicial		Sí	Escoliosis	Sí	Sí	L4-L5	3
Final		Sí	Mejora postura	No	No	L4-L5	6
Enfermedad de Von Willebrand	Completo						
Inicial		Sí	Cifosis dorsal	No	Sí	T12-L1	9
Final		Si	Cifosis dorsal	No	Sí	NO T12-L1 SI T5-T8 Y L4-L5	8
Portadora hemofilia B	Completo						
Inicial		Sí	Hiperlordosis lumbar Cifosis dorsal	Sí	Sí	L4-L5	8
Final		Sí	Mejora de la postura	Sí	Sí	L4-L5	5
Portadora de hemofilia A	Parcial						
Inicial		Sí	Escoliosis	Sí	Sí	Todas las espinosas (sensibilización central)	9
Final		Sí	Escoliosis	Sí	No	T5-T8	8

guimiento de 25 meses). La edad mediana fue de 29,81 años (21-53). 93,75 % (15/16) estaban afectados de hemofilia A grave. Solo un paciente tenía diagnóstico de hemofilia A moderada. Todos los pacientes venían de régimen previo de profilaxis. 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 92,11 UI/kg/semana. Todos los pacientes disminuyeron el número de infusiones semanales (Figs. 1 y 2). La media de ABR disminuyó (0,85 [0-6,42] frente a 0,14 [0-2,31]). No se observaron complicaciones como el desarrollo de inhibidor tras el cambio de tratamiento. El tratamiento se discontinuó en un paciente a causa de su entrada en ensayo clínico



Fig. 1.

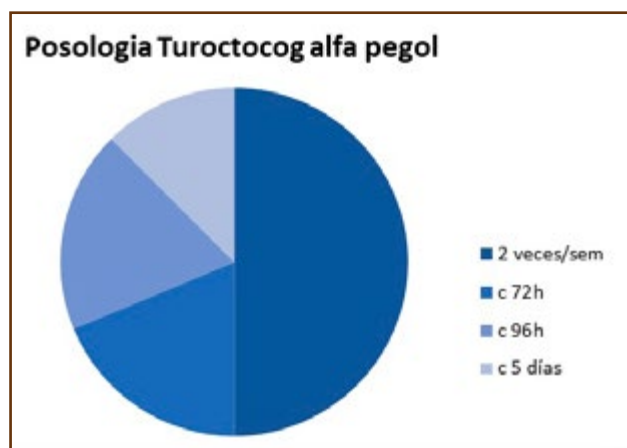


Fig. 2.

Conclusiones: En este estudio, turoctocog alfa pegol demostró ser una alternativa terapéutica eficaz como régimen de profilaxis que nos ha permitido disminuir la carga de tratamiento de los pacientes.

PO-457. Primer análisis intermedio del estudio B-MORE sobre la efectividad en vida real y uso de rFIXFc en pacientes con hemofilia B en España

O. Benítez Hidalgo¹, M. A. Rodríguez López², R. Berruero Moreno³, F. García⁴, I. Baquedano⁵, I. Mena⁵, E. Bednar⁶

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España. ²Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. Pontevedra, España. ³Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España. ⁴Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España. ⁵Sobi. Madrid, España. ⁶Sobi. Estocolmo, Suecia

Introducción: El perfil de eficacia y seguridad de eftrenonog alfa (rFIXFc) ha sido previamente establecido en los ensayos clínicos en pacientes con hemofilia B (HB) de todas las edades. El estudio B-MORE (NCT03901755) tiene como objetivo evaluar la efectividad y el uso del tratamiento con rFIXFc en la práctica clínica real.

Objetivo: La finalidad de este trabajo es describir los resultados preliminares del primer análisis intermedio en la población española de dicho estudio.

Métodos: Estudio observacional prospectivo, multicéntrico, de 24 meses de duración. Se analizan los datos de los pacientes con HB en tratamiento con rFIXFc reclutados en España en el momento del corte (DCO) del análisis intermedio. Se presentan datos retrospectivos de 12 meses de tratamiento previo por factor IX de vida media estándar (SHL), características basales y seguimiento de 12 meses del tratamiento con rFIXFc incluyendo el periodo prospectivo y retrospectivo.

Resultados: Hasta la fecha DCO (06/10/2022) se incluyeron 11 pacientes con HB en este análisis intermedio con una media (rango) de edad de 37,3 (7-64) años. De estos el 81,8 % tenía HB grave y el 18,2 % moderada. Todos ellos habían sido tratados con SHL antes del inicio con rFIXFc y comenzaron el tratamiento en profilaxis con rFIXFc antes del reclutamiento. La duración media (DE) de tratamiento con rFIXFc fue de 538,1 (133,8) días. La media (DE) de la ABR total fue de 0,1 (0,3), la mediana (IQR) del consumo de rFIXFc ($n = 10$) fue de 52,3 (47,5; 59,6) UI/kg/semana y la mediana (IQR) de inyecciones semanales ($n = 10$) fue de 1,0 (0,7; 1,0), durante los 12 meses desde el inicio con rFIXFc. En los pacientes tratados previamente con un SHL en profilaxis ($n = 6$) se hizo un análisis comparativo intrapaciente evaluando 12 meses previos y 12 posteriores al inicio con rFIXFc. Se observó que 5 pacientes mantuvieron una ABR de 0 y otro paciente mostró un cambio de 9 a 0 tras el tratamiento con rFIXFc. La mediana (media; IQR) de cambio en el consumo de factor [UI/kg/semana] y en el número de inyecciones semanales fue de -14,2 (-0,5; -24,0 a 23,6) y -1,0 (-0,9; -1,0 a -0,9). En el momento de la primera administración con rFIXFc se reportaron 3 articulaciones diana en 2 pacientes, reduciéndose este número hasta 1 en el momento del reclutamiento del estudio.

Conclusiones: A pesar del tamaño limitado de la muestra, los datos preliminares aportados por el análisis intermedio en España del estudio B-MORE están alineados con los datos publicados de la población general del mismo e indican que el uso de rFIXFc en profilaxis reduce tanto la tasa de sangrados, como el consumo del factor y el número de inyecciones, comparado con la profilaxis de SHL.

Financiación: el presente estudio ha sido financiado por Swedish Orphan Biovitrum (Sobi).

PO-458. Abordaje actual de la profilaxis en el paciente con hemofilia B

A. Leal Ferrero, M. T. Álvarez Román, M. Rivas-Pollmar, E. García Pérez, M. Salces Martín, C. Morellón Peña, S. Galván Platas, V. Jiménez Yuste

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: En los últimos 60 años el tratamiento de la hemofilia ha consistido en el uso de la terapia de reemplazo del factor carente, primero con los concentrados de origen plasmático y posteriormente de origen recombinante, administrados de forma intravenosa, a demanda o en profilaxis con la finalidad de prevenir las complicaciones hemorrágicas y el desarrollo de artropatía hemofílica. Desde 2007 se estableció la evidencia respecto a la eficacia del tratamiento profiláctico primario en la hemofilia en el artículo publicado por Manco-Johnson et al., convirtiéndose en el estándar de las guías de práctica clínica para prevenir las complicaciones hemorrágicas. No existe un régimen de profilaxis que se adapte a todos los pacientes.

Objetivo: Comparar eficacia, seguridad y farmacocinética respecto a los ensayos clínicos publicados.

Métodos: En esta comunicación se presenta una serie de pacientes del Hospital Universitario La Paz de Madrid, con diagnóstico de hemofilia B grave sin inhibidor, previamente tratados, a quienes se inicia tratamiento en profilaxis (en 4 de ellos a dosis de 40 UI/kg, cada 10 días, y en uno cada 21 días) y a demanda con N9-GP (Refixia®), un factor recombinante de vida media extendida glicopegilado (rFIX), entre 2019 y 2022 (Tabla 1).

Resultados: La eficacia en el plazo de tiempo estudiado se compara con la reportada en resultados presentados. Se analizaron los resultados de forma retrospectiva. Respecto a las características de la población, representadas en la tabla 1, la mediana de edad fue de 34 años (19-60), presentaban una tasa anual de sangrado previo al inicio de tratamiento con rFIX de 1 y, el 30 % de los pacientes tenían una escala HJHS de 2. En el primer año tras inicio de la profilaxis, todos los pacientes presentaban buena adherencia al tratamiento y sólo 2 pacientes tuvieron episodio de

sangrado leve-moderado que requirió dosis extra única de rFIX a dosis de 40 UI/kg, siendo la causa un origen traumático. En un período de casi 3 años, el 60 % de los pacientes permaneció sin episodios hemorrágicos. No se identificaron problemas de seguridad ni desarrollo de anticuerpos neutralizantes. En cuanto a la monitorización posinfusión del rFIX, el 100 % de los pacientes alcanzaron rango de FIX superior al 50 %, con descenso a niveles valle justo antes de la siguiente dosis, como se expone en la figura 1.

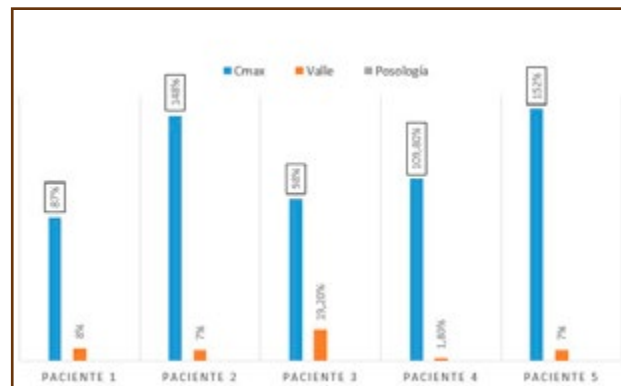


Fig. 1. Monitorización post-infusión de rFIX (Refixia®).

Conclusiones: El uso de N9-GP (Refixia®) en pacientes de vida real muestra resultados similares a los ensayos publicados en términos de eficacia y seguridad, con mejoría en la calidad de vida de los pacientes con menos eventos hemorrágicos y prevención de la artropatía hemofílica. El ajuste de dosis se plantea con realización de estudio farmacocinético individualizado, con la finalidad de optimizar la posología de profilaxis ideal para cada paciente.

PO-459. Mujeres diagnosticadas de hemofilia posparto, más que un hecho anecdótico: análisis retrospectivo en un solo centro

Bolívar Luis Díaz Jordán, Claudia Corona López, Teresa Cañizares Fernández

Hospital General de Valdepeñas. Valdepeñas, Ciudad Real

Introducción: Actualmente está documentado que los portadores de hemofilia presentan manifestaciones hemorrágicas mayores que la media, sin embargo, el camino al diagnóstico es a veces tortuoso, con un retraso importante (especialmente cuando no hay antecedentes familiares directos).

Objetivos: El objetivo de este trabajo es documentar la experiencia de un grupo de mujeres que fueron diagnosticadas después del parto como portadoras de hemofilia (después del diagnóstico de sus hijos) y sus manifestaciones hemorrágicas previas al diagnóstico.

Tabla 1. Características basales de la población y parámetros farmacocinéticos con rFIX (Refixia®)

Paciente	Edad	P (Kg)	HEAD-US/HJHS	ABR	Cmax	Valle	Posología
1	56	70	0	0	87%	8%	4000 UI / 10 d
2	22	67	TI SIC0H0	1	148%	7%	3000 UI / 10 d
3	34	70	TLRI	1	98%	19.2%	4000 UI / 7 d
4	60	94	0	0	109.8%	1.8%	4000 UI / 21 d
5	23	81	0	0	152%	7%	3000 UI / 10 d

P: peso; ABR: tasa anual de sangrado o *annualized bleeding rate*; HJHS: Hemophilia Joint Health Score; Cmax: concentración máxima.

Métodos: Estudio analítico, retrospectivo y descriptivo que documenta las manifestaciones hemorrágicas previas al diagnóstico en mujeres que coincidentemente son etiquetadas como portadoras de hemofilia (A-B) tras el parto (cuando sus hijos son diagnosticados) en un hospital rural de España. Se recogieron variables clínicas y epidemiológicas.

Resultados: Cinco mujeres con hemofilia (cuatro con hemofilia A y una con hemofilia B) cumplieron con los criterios de inclusión. Ninguno de ellos documentó familiares directos diagnosticados con hemofilia. La mediana de edad fue de 30 años. La mediana de edad al diagnóstico tras el parto fue de 11 meses, todos ellos posteriores al debut clínico de sus hijos. Ninguna tuvo complicaciones hemorrágicas significativas durante el parto. La mediana de FVIIIc fue de 30,5 % en las cuatro portadoras de hemofilia A y de 35,0 % en la portadora de hemofilia B. Al reintrogatorio, el 80 % de la muestra presentó puntajes patológicos en la escala ISTH-BAT (con prevalencia de sangrado menstrual excesivo, que en un caso desarrolló anemia secundaria) sin solicitar valoración hematológica previa.

Conclusiones: El diagnóstico de portadoras de hemofilia después del parto no es un hecho anecdótico y, aunque en nuestra muestra no se presentaron complicaciones obstétricas, el riesgo de padecerlas puede comprometer su calidad de vida. A pesar de que un alto porcentaje de la muestra presentó manifestaciones hemorrágicas, la ausencia de antecedentes familiares cercanos de hemofilia retrasó el diagnóstico precoz.

PO-460. Déficit severo del factor V por una analítica de bienvenida alterada

C. Nadal Pellisé, M. S. Flores-Morán, O. D. Román Bravo, R. Díez-Feijóo Varela, E. Abella Monreal, E. Gimeno Vázquez. C. Jiménez Martínez

Hospital del Mar. Barcelona

Introducción: El factor V (FV) de la coagulación se sintetiza en el hígado y los gránulos alfa de los megacariocitos. La trombina o el factor Xa lo activan convirtiéndolo en un cofactor de la vía común y junto con el factor VIII forman los complejos tenasa, fundamentales para convertir la protrombina en trombina. El déficit del factor V es un trastorno de la coagulación muy raro (1 caso por millón de habitantes). Esta parahemofilia puede ser de causa genética (autosómica recesiva) o adquirida. Se clasifica en tres tipos: leve (nivel FV \geq 10 %), moderada (nivel FV < 10 %), y grave (nivel FV indetectable). Los síntomas suelen ser mucocutáneos (epistaxis, menorragia y gingivorragia), sangrados tardíos después de traumatismos o cirugía que pueden precisar de soporte transfusional y también hemorragias articulares.

Objetivos: Los objetivos de esta comunicación son exponer como el hallazgo casual en una analítica de bienvenida, alargamiento del TTP y TP, nos llevaron al diagnóstico de un déficit severo del Factor V, así como enfatizar en la necesidad de dirigir a estos pacientes a una Unidad Especializada de Hemostasia.

Material y métodos: Presentamos el caso de un varón de 30 años originario de Pakistán que por reagrupación familiar re-

side en Barcelona. Nos consultaron por el hallazgo en la analítica de bienvenida de TTPa y TP ratio de 3. A la anamnesis refiere dificultad para curar las heridas desde su nacimiento y múltiples transfusiones sanguíneas hace 17 años después de una apendicetomía y también después de una fractura traumática. Niega historia de sangrados en otros miembros de la familia. Se realizó un estudio analítico completo del que destaca un déficit grave del factor V que se confirmó en una segunda determinación (Tabla 1).

Tabla 1.

Parámetro analítico (valores de referencia)	23/3/2023	27/4/2023
T de protrombina ratio (0,80-1,20)	3,96	2,96
T, tromboplastina parcial a(ratio) (0,8-1,2)	4,19	3,21
T, trombina (ratio) plasma (0,8-1,2)	0,94	
Fibrinógeno Clauss mg/dL (238-498)	367	260
Factor II % (79-131)	82	
Factor V % (62-139)	< 0,5	2
Factor VII (C) % (50-129)	61	
Factor X (C) % (77-131)	111	
Factor VIII:C % (50-150)	116	
Factor IX (C) % (65-150)	81	
Factor XI (C) % (65-150)	98	
Factor XII (C) % (50-150)	126	

Conclusión: Esta parahemofilia por déficit grave de factor V es un trastorno muy raro. Las manifestaciones clínicas van de sangrados leves hasta hemorragias con múltiples requerimientos transfusionales. Por ello, el diagnóstico temprano de este raro déficit es fundamental para dirigir a estos pacientes a Centros con Unidades Especializadas de Hemostasia.

PO-461. Pacientes con déficit de factor V: experiencia de un centro

Diana Gisell Gabaldón Limas, M.^a Victoria Aznar Moreno, Julia Coll Vallier, M.^a José Paloma Mora, Idoia Múgica Muñagorri, Leire Armesto Aguado, Jorge Illarramendi Esteban, Amaia Aldea García de Vicuña, Adrián Casamayor García, Mercedes Rodríguez Calvillo, Emilio Gómez Arteta, Ana Margarita Redondo Izal

Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

Introducción: La deficiencia de Factor V (FV) tiene una prevalencia de 1:1 000 000 habitantes. Se transmite de forma autosómica recesiva y predispone a la presencia de sangrado. El fenotipo hemorrágico grave aparece en pacientes homocigotos y dobles heterocigotos con FV < 5 %, mientras que pacientes con FV entre 5 y 10 % tienen síntomas leves. Es raro que predisponga un evento trombótico.

Objetivo: El objetivo del estudio es analizar los pacientes con déficit de FV diagnosticados en nuestro centro.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con nivel de FV disminuido que fueron atendidos en el Hospital Universitario de Navarra, desde agosto de 2019 hasta octubre del 2022, haciendo énfasis en aquellos con posible deficiencia congénita de FV. Conocer el motivo de derivación para su estudio inicial, niveles de factor y clínica hemorrágica.

Resultados: Se analizaron 29 pacientes con FV disminuido. Se detectaron 8 casos de déficit secundario a hepatopatía, 4 por coagulopatía en el contexto de sepsis y 1 con anticuerpos antifosfolípidos confirmados. En los 16 pacientes restantes, se sospecha de un déficit congénito de FV. El 62,5 % eran mujeres ($n = 10$) y el 37,5 % eran hombres ($n = 6$), con una edad media de 35,5 años (7 a 71 años). El nivel promedio de factor V fue 38,7 % (28,8 % a 48,6 %). El motivo del estudio fue alargamiento en los tiempos de coagulación en 15 pacientes (93,7 %) y 1 (6,3 %) por epistaxis de repetición. 9 de ellos presentaban clínica hemorrágica: 3 metrorragia, 2 gingivorragia, 1 epistaxis, 1 hematuria, 1 púrpura y 1 rectorragia. En 3 pacientes se detectó déficit de FV y FVII. Uno de estos, fue un niño de 3 años estudiado por alteración de la coagulación en analítica preoperatoria, con FV de 32 % y FVII de 44 %. Presentó trombosis de seno sigmoideo, transverso y vena yugular izquierda en el contexto de un proceso infeccioso, y 17 meses después se diagnosticó de trombosis arterial poplítea. Es portador de un alelo A1 en locus ABO, heterocigoto para la variante 46C > T del F12 (CT) y portador heterocigoto de un alelo protector del F13 (GT).

Conclusiones:

1. En nuestro estudio, el 55,17 % de los pacientes con niveles de FV disminuido, tiene una posible deficiencia congénita. De estos, el 93,7 % fueron derivados por alteración en las pruebas de coagulación basal y sólo el 6,3 % por clínica hemorrágica. El síntoma más común fue metrorragia.
2. Es interesante destacar la deficiencia combinada de FV-FVII encontrada en 3 pacientes, ya que la más común es la del FV-FVIII.
3. Es necesario valorar al paciente de manera integrada, debido a que la presencia de una enfermedad con fenotipo hemorrágico no excluye la posibilidad de desarrollar un evento trombótico.

PO-462. Fenotipo hemorrágico asociado a déficit no grave de factor VII. Experiencia de un solo centro

Bolívar Luis Díaz Jordán, Claudia Corona López, Pilar Endrino Viveros

Hospital General de Valdepeñas. Valdepeñas, Ciudad Real

Introducción: La deficiencia de factor VII, aunque rara, es relativamente común en las consultas de coagulopatías congénitas, generalmente con un fenotipo hemorrágico más leve que otros trastornos hemorrágicos poco frecuentes, aunque la cuantificación del factor muchas veces no se corresponde con las manifestaciones clínicas.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es documentar la correlación entre el fenotipo hemorrágico y la cuantificación del factor VII en pacientes clasificados como deficitarios no severos.

Métodos: Estudio retrospectivo, analítico y unicéntrico que documenta la cuantificación de factor VII en pacientes etiquetados como déficit leve (20-50 %) o moderado (10-20 %) y las manifestaciones hemorrágicas al diagnóstico o seguimiento. Se recogieron resultados clínicos y analíticos.

Resultados: Diez pacientes (con paridad porcentual por sexo) con una mediana de edad de 41 años (intervalo 7-79 años) fueron diagnosticados de déficit leve (70 %) o moderado (30 %) de factor VII. El 30 % de la muestra (2 déficits moderados y 1 leve) debutaron al diagnóstico con metrorragia como síntoma cardinal, mientras que la mayoría de la muestra se presentaban asintomáticos (diagnóstico analítico por alteración del tiempo de protrombina). Un paciente moderado se diagnosticó tras hemorragia postquirúrgica por neoplasia digestiva, con necesidad de tratamiento sustitutivo con rFVIIa, con mejoría clínica. Ninguno de los pacientes no graves precisó tratamiento profiláctico.

Conclusión: El déficit no grave de factor VII se expresa de forma heterogénea desde el punto de vista clínico, por lo que es fundamental valorar el fenotipo hemorrágico de forma individualizada y con especial énfasis previo procedimientos quirúrgicos agresivos.

PO-463. Nonacog-beta-pegol: monitorización laboratorial por metodologías cromogénicas y coagulimétricas

D. Patrício, J. R. Pinheiro, T. Luis, R. Roxo, R. Salvado, J. Tomaz

Centro de Referencia de Coagulopatías Congénitas. Unidad de Trombosis y Hemostasia. Banco de Sangre y Medicina Transfusional. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal

Introducción: Nonacog-beta-pegol (N9-GP), concentrado recombinante humano FIX de vida media prolongada, utilizado en pacientes con Hemofilia B (PcHB), presenta monitorización laboratorial difícil, una vez que genera resultados erróneos en las pruebas dependientes del TTPa (OSA). Está recomendado el uso de metodologías cromogénicas (CSA), actualmente poco disponibles. Presentamos la introducción de metodologías adaptadas a la monitorización del N9-GP, subrayando la importancia de la comunicación clínico/laboratorial a través de un caso clínico.

Métodos: Caso retrospectivo de PcHB grave en profilaxis con N9-GP (Refixia®, NovoNordisk®), que presenta un episodio hemorrágico agudo. Las determinaciones FIX (lab.externo) fueron discordantes con las esperadas, lo que motivó la necesidad de rever cuales las metodologías más indicadas para monitorizar N9-GP. Para determinar la actividad FIX (ActvFIX) fueron usados métodos OSA con ácido elágico (SynthaFax (SFax), Werfen®; ActinFS(AFS), Siemens®) y CSA (RoxFIX, Rossix®; BIOPHEN™ Factor IX). Fue utilizado calibrador de plasma humano (Cal_HP) y calibrador de plasma deficiente en FIX (PDFIX) enriquecido con N9-GP [1 IU/mL]. Fueron preparadas soluciones de 0.03; 0.2; 0.6 y 0,9 IU/mL (PDFIX+N9-GP) con objetivo de medir la recuperación (intra e inter-ensayo). Se evaluó la precisión (PREC)

(CV ≤ 20 %) y exactitud (EXAC) (error relativo ± 20 %) a partir de la tasa de recuperación (TR; rango aceptable, 80-120 %).

Resultados: La PREC y EXAC con SFax cumplió con los criterios de aceptación excepto para 0,2 y 0,03 UI/mL con Cal_HP. Con AFS se obtuvieron diferencias notables cuando usado N9-GP, con resultados semejantes a SFax_Cal_HP. El SFax_N9GP demostró valores más próximos del objetivo. Los CSA obtuvieron PREC y EXAC aceptables, todavía en el punto más bajo

hay diferencias 20 % relativamente al objetivo, señalando valores abajo del límite en ambas técnicas. La recuperación es comparable entre CSA en todos los puntos. Hubo TR satisfactorias en los CSA como en las metodologías SFax, especialmente cuando se incluye el fármaco como calibrador (Fig. 1). Los valores esperados de ActvFIX que el PcHB presentaba durante la fase aguda (Fig. 2) y la farmacocinética fueron obtenidos por CSA (Fig. 3, ver página siguiente).

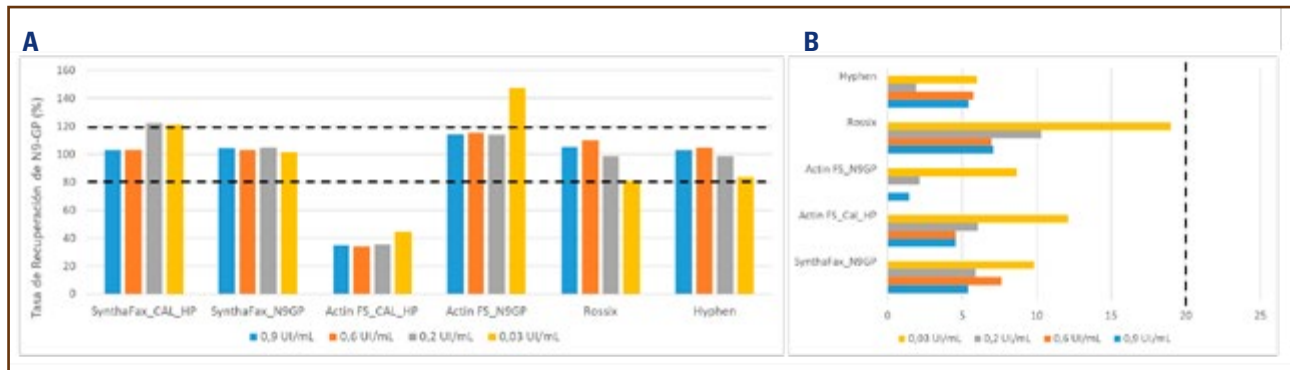


Fig. 1. Performance de los parámetros que cualifican la validación de las metodologías coagulométricas en la medición ActvFIX en muestras preparadas con N9-GP. A. Exactitud inter-ensayo determinada por el porcentaje del error relativo de la media ActvFIX (± 20 %). B. Precisión inter-ensayo calculado por la desviación estándar y la media de la ActvFIX obtenidos en tres días de mediciones (% coeficiente de variación; rango aceptable ≤ 20 %).

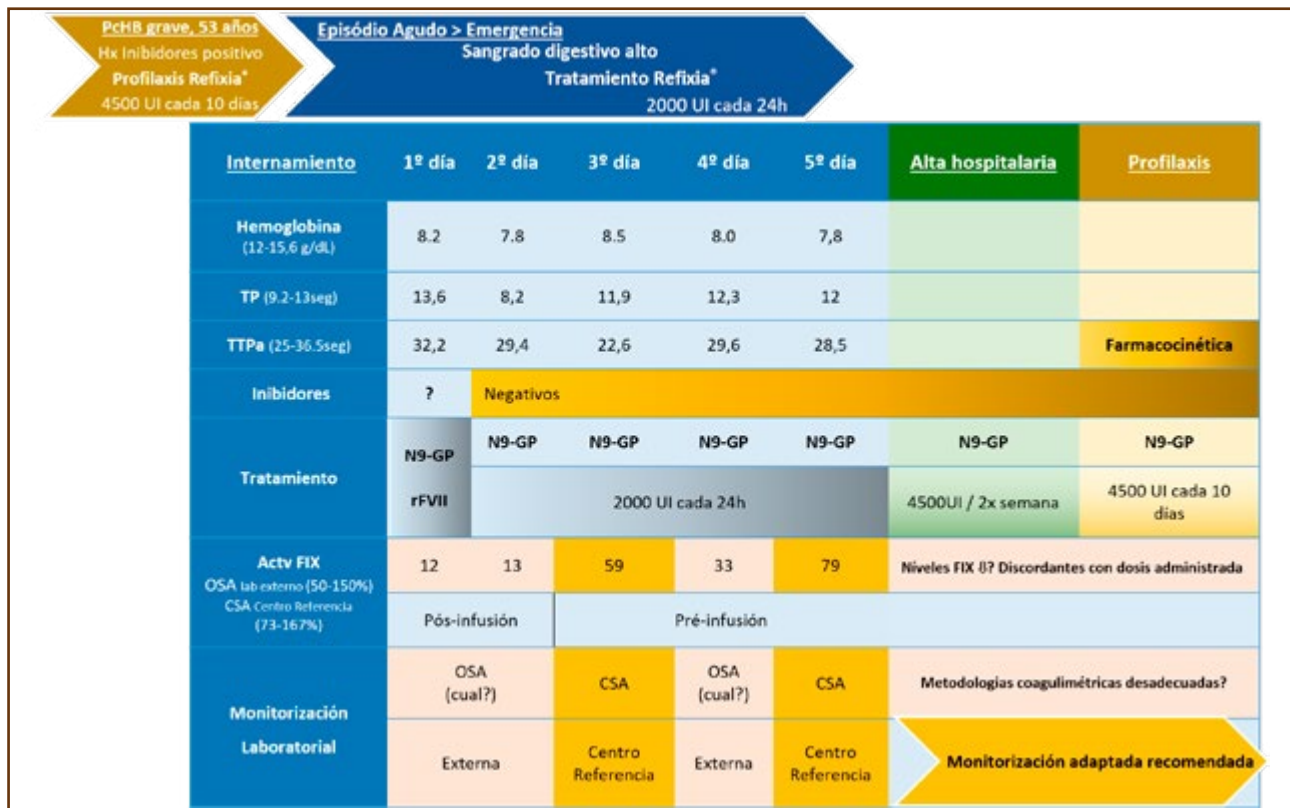


Fig. 2. Esquema del caso clínico del PcHB a propósito de la importancia del laboratorio en la monitorización del N9-GP.

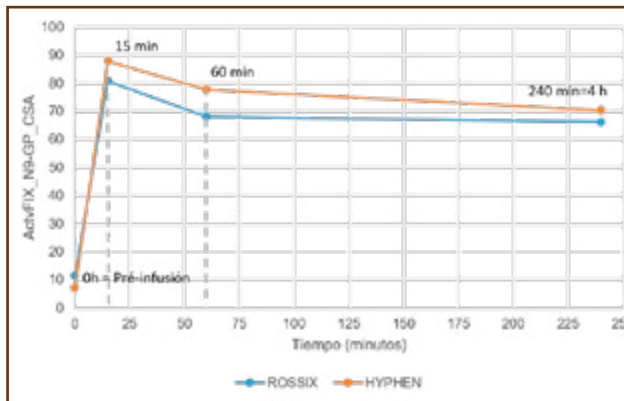


Fig. 3. Estudio farmacocinético de [N9-GP, Refixia®] 4500 UI em el PchB antes de empezar profilaxis.

Conclusiones: El estudio realizado corrobora la cualificación de CSA y refuerza la necesidad de evaluar el comportamiento de los reactivos del TTPa y siempre que necesario, tornar las metodologías más dirigidas. La validación laboratorial es esencial para identificar métodos adecuados a la monitorización del N9-GP, sensibilizando a los clínicos sobre la importancia de la comunicación con el laboratorio.

PO-464. Monitorización de emicizumab: spike-and-recovery por métodos coagulantes modificados basados en TTPA. ¿Qué utilidad futura?

Rita Roxo, Natália Antunes, Dalila Patrício, Tiago Luís, Joana Pinheiro, Rogério Barreira, Olena Lavrukina, Ramon Salvado, Jorge Tomaz

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal

Introducción: El emicizumab es un anticuerpo monoclonal biospecífico capaz de unirse a FIXa y FX para restaurar la función del FVIIIa, en pacientes con hemofilia A (PcHA).

La monitorización de la concentración plasmática de Emicizumab (CPE) no está recomendada una vez que se mantiene estacionaria a partir de las 4-5 semanas, pero su evaluación puede ser útil en determinados casos.

Objetivos: Los objetivos comprenden la cuantificación del CPE mediante cuatro métodos basados en TTPa modificado (mOSA) en muestras preparadas con fármaco y en muestras del control de calidad externo (EQC-NEQAS), evaluando su rendimiento en la recuperación, y aún reportar el CPE de PcHA.

Métodos: Se utilizó un calibrador específico de Emicizumab (r² Diagnostics) con SynthasIL, SynthaFax (Werfen®), PathromtinSL, ActinFS (Siemens®) con el fin de cuantificar CPE por mOSA. El plasma deficiente en FVIII se enriqueció con (emicizumab) 150 mg/mL para preparar muestras de 5, 10, 20, 40, 80 µg/mL (Fig. 1); se realizaron intra e interensayos. El resultado de EQC-NEQAS se comparó con el respectivo informe en tratamiento de mantenimiento con 6 mg/kg durante 4 semanas. De los PcHA en edad pediátrica, con inhibidores, en tratamiento con 6mg/kg durante 4 semanas, fueron recogidas cuatro muestras preadministración del nuevo ciclo de mantenimiento, para determinación del CPE.

Resultados: Las tasas de recuperación fueron aceptables para las concentraciones evaluadas con buena correlación entre mOSA (p < 0,0001), mostrando reproducibilidad entre las réplicas. EQC-NEQAS consiguieron resultados comparables con los esperados. Las CPE obtenidas en las muestras de los PcHA, en relación con su peso, fueron 22 µg/mL para 22 kg; 24 µg/mL/21 kg; 25,4 µg/mL/22 kg; 33,2 µg/mL/ 20 kg; con TTPa 26s ± 0,27. Hasta el momento, se ha asegurado la eficacia del tratamiento para todos los pacientes (Figs. 2 y 3, ver página siguiente).

Conclusiones: La monitorización de la CPE, en combinación con la determinación del tiempo de generación de trombina, seguramente podría ser útil para encontrar e individualizar la dosis mínima efectiva, permitiendo el control costo-efectividad, sin disminuir la seguridad y eficacia del tratamiento. Los mOSA tienen mostrado robustez en la cuantificación del CPE, sin embargo, la combinación con ensayos cromogénicos de origen bovino puede ser útil para el control de la terapéutica sustitutiva con FVIII, en determinadas circunstancias o cuando se sospechan inhibidores.

	Concentración de emicizumab	Concentración Esperada*	Concentración media observada				Tasa de recuperación media			
	µg/ml		SynthasIL	SynthaFax	Actin FS	PSL	% (80-120)			
							SynthasIL	SynthaFax	Actin FS	PSL
PDef-FVIII enriquecido con[Emicizumab] 150mg/mL	80	64 - 96	90,7	86	83,6	84,7	113,3	107,5	104,6	105,9
	40	32 - 48	46,4	45,9	43,7	44,2	115,9	114,8	109,3	110,4
	20	16 - 24	22	22,6	22	21,7	110,1	112,8	110,1	108,5
	10	8 - 12	11	10,3	11,4	11,6	109,9	103,4	113,7	115,7
	5	4 - 6	5,8	5,8	5,8	5,7	116,4	116,7	115,6	113,8

Pie: *Intervalo de aceptación del 20 %, frente al 100 % de recuperación esperada. **3 pruebas en el mismo día y en 3 días consecutivos.

Fig. 1. Resumen de resultados de las pruebas de recuperación.

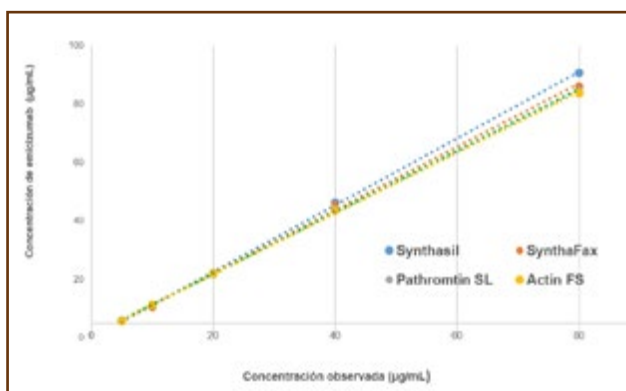


Fig. 2. Correlación de Pearson entre las técnicas mOSA evaluadas para la medición de emicizumab.

		Resultados informados con TTPa modificado			
	[Emicizumab] µg/mL	Synthasil	SynthaFax	Pathromtin SL	Actin FS
NEQAS EMI 22:03	21,7	21,5	20,4	20,1	19,8
Participantes n= 33		21 (16.8 -24.1)*			
NEQAS EMI 22:04	Sem Emicizumab	9.6	1.1	20.6	13.3
Participantes n= 32		12.5 (0.3 -20.8)*			

Fig. 3. Dosis de emicizumab (µg/mL) en 2 muestras preparadas a partir de PDef-FVIII y plasma normal.

CONCEPTOS BÁSICOS EN HEMOSTASIA

PO-465. Asociación de los índices FVIII/DD y FvW/DD como indicador de severidad y mortalidad en pacientes con COVID-19

Brenda Sarai Zúñiga Ascenció, María Esther Jaime Capetillo, Fernando Vidal Martínez, Manuel de Jesús Castillejos López, Patricia Martel Palomo

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Ciudad de México, México

Introducción: Existen diferentes estudios sobre índices de severidad y mortalidad, como el índice neutrófilos/linfocitos (INL) así como el índice linfocito/proteína C reactiva (ILR) que ha sido relevante como biomarcador sérico para definir la gravedad. Cataudella y cols. reportaron la relación porcional del INL con la gravedad de la neumonía y algunos desenlaces adversos; además, se ha observado que puede ser predictor de mortalidad en unidades de cuidados intensivos. Debido al incremento en la demanda de atención hospitalaria, se requieren estrategias rápidas

y económicas para clasificar tempranamente a los pacientes con mayor riesgo de muerte. Existen biomarcadores para predecir la gravedad de COVID-19. Sin embargo, los puntos de corte son variables y no se han establecido para mortalidad en la población mexicana, índices donde los factores hemostáticos estén presentes como la relación FVIII/DD y FvW/DD. Debido a su bajo costo y disponibilidad, estos marcadores podrían ser de utilidad en la clasificación de pacientes con enfermedad grave. Aún no está clara la utilidad de estos índices en pacientes con alto riesgo de fallecer por COVID-19 hospitalizados en México. Conocer esta información favorecerá una estrategia de clasificación de pacientes más eficiente y un mejor uso de los recursos.

Objetivo: Determinar si los índices factor VIII y Dímero D (FVIII/DD) y el índice factor de Von Willebrand (FvW/DD) como marcador de disfunción endotelial, puede ser de utilidad como marcador de mal pronóstico y mortalidad e identificar a los pacientes con un mal pronóstico en los casos de COVID-19 hospitalizados del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y analítico en el cual se ingresaron a todos los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 con prueba confirmada por PCR; en un periodo de tiempo comprendido entre marzo a noviembre de 2020, en los cuales se realizó seguimiento clínico durante su estancia hospitalaria. Se registraron los datos hematológicos de laboratorio para generar los índices FVIII/DD y FvW/DD, los datos clínico epidemiológicos y el estatus de de egreso de los pacientes.

Resultados: Se analizaron los datos de 249 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, de los cuales 67,5 % fue del sexo masculino. Con un ingreso del hospital por mejoría (40,8 %), con una defunción (141/249) (59,2 %). Las características clínicas (variables cuantitativas y cualitativas) así como de laboratorio se describen en la tabla 1. Los pacientes que fallecieron presentaron, cianosis y complicaciones en el estado ventilatorio. Las principales comorbilidades en los pacientes fueron diabetes (27,7 %), hipertensión (31,7 %) y obesidad (30,1 %). Se construyeron los índices de FVIII/DD24H y F Se estableció un valor > 115 como punto de corte del índice DD/FVIII y DD/FvW para predecir mortalidad, que se muestran en las figuras 1 y 2 (ver página siguiente).

Tabla 1. Datos descriptivos de la población en estudio con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en un periodo de tiempo de marzo a noviembre de 2020 en el Servicio de Urgencias y hospitalización del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

	n (%)	
Sexo	Mujer	81 (32,5)
	Hombre	168 (67,5)
Estado ventilatorio	Intubado	187 (75,1)
	No intubado	51 (21,4)

Continúa en la página siguiente

Tabla 1 (Cont.). Datos descriptivos de la población en estudio con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en un periodo de tiempo de marzo a noviembre de 2020 en el Servicio de Urgencias y hospitalización del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

		n (%)
Cianosis	Presencia	27 (10,8)
	Ausencia	222 (89,2)
Situación al alta	Vivo	97 (40,8)
	Fallecido	141 (59,2)
Diabetes	Sí	69 (27,7)
	No	180 (72,3)
Hipertensión	Sí	79 (31,7)
	No	160 (68,3)
Obesidad	Sí	75 (30,1)
	No	174 (69,9)

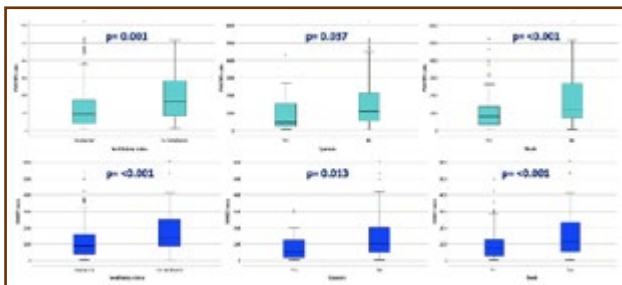


Fig. 1. Análisis de la asociación según la gravedad y el resultado en la población de estudio, y los índices FVIII/DD y FwW/DD asociados al aumento de la mortalidad.

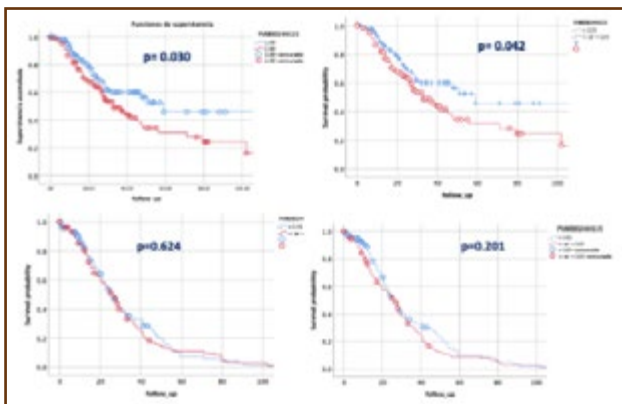


Fig. 2. Análisis de la asociación según la gravedad y el resultado en la población de estudio, y los índices FVIII/DD y FwW/DD, así como un punto de corte > 115 en el aumento de la supervivencia.

Conclusión: Se estableció que el uso de estos índices nos permite, el mejor seguimiento en el pronóstico y severidad de los pacientes graves en las primeras 72 horas de hospitalización. En nuestro centro de trabajo se pudo realizar una adecuada estratificación de los pacientes, gracias a la utilización de estos índices.

PO-466. Consulta telefónica para pacientes en tratamiento con ACOD: análisis de datos clínicos y de satisfacción

Ángel Horrillo Orejudo, Bernat Galmés Sureda, Guiomar Puget Juan, Mariana Isabel Canaro Hirnyk

Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca

Introducción: Existe la falsa percepción de que los anti-coagulantes de acción directa (ACOD) no requieren control como los anti vitamina K y, por ende, puede haber la creencia de que los pacientes que toman ACOD no tienen que controlarse. Hace 10 años creamos una consulta presencial semanal para seguimiento clínico de pacientes anticoagulados con ACOD y, desde hace 14 meses, en el marco de un proyecto de innovación, se abrió otra consulta de seguimiento de pacientes con ACOD, en formato telefónico. Reportamos aquí la experiencia en nuestro centro.

Objetivos: Analizar las variables clínicas de los pacientes en tratamiento con ACOD en consulta telefónica y grado de satisfacción para con la misma.

Material y métodos: Estudio descriptivo en el que se recogen variables analíticas de 168 pacientes anticoagulados con ACOD controlados en consulta telefónica. A los 12 meses de seguimiento se realizó una encuesta de satisfacción sobre esta modalidad de consulta.

Resultados: De 168 pacientes (73 primeras visitas) el 60 % estaba anticoagulado con apixabán, 16 % rivaroxabán, 8 % edoxabán, 3 % dabigatrán y el 13 % con otro tipo de anticoagulación (anti vitamina K). La indicación de la anticoagulación más frecuente fue en primer lugar la fibrilación auricular (152 pacientes), TVP (5 pacientes), otros (11 pacientes). Los parámetros analizados fueron: hemoglobina (mediana 13,14 g/dl [6,1-18,5]), ferritina (mediana 77 ng/ml [8-3340]), creatinina (mediana 0,91 mg/dl [0,51-2,5]) y filtrado glomerular (mediana 68 ml/min [15-98]). 11 pacientes presentaron filtrados < 30 ml/24 h necesitando ajuste de dosis del ACOD. Al año de seguimiento, se seleccionó a 30 pacientes (19 mujeres, 11 hombres) con una mediana de edad de 76 años (57-91) y se les realizó una encuesta de satisfacción sobre el seguimiento clínico telefónico. Los resultados han arrojado que el 93,3 % de los pacientes recomendaría este tipo de consulta, el 73,3 % de los pacientes se consideran muy satisfechos con la atención recibida, y un 100 % prefieren ACOD a los AV (Fig. 1, ver página siguiente).

Conclusiones:

1. La consulta telefónica se consolida como modalidad de seguimiento óptima en pacientes anticoagulados con ACOD, siendo valorada positivamente y altamente recomendada por ellos mismos.

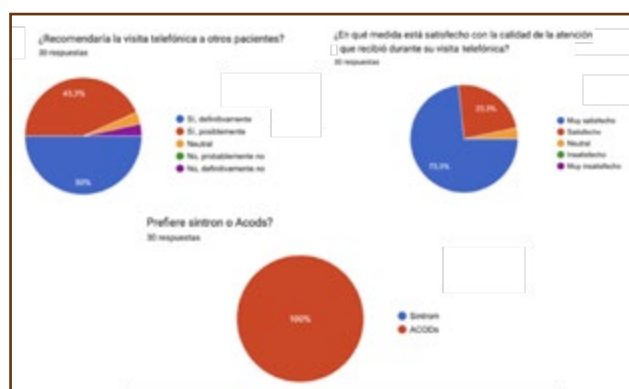


Fig. 1. Encuesta de satisfacción de pacientes anticoagulados con ACODs en seguimiento telefónico.

2. La totalidad de los pacientes analizados prefieren ACOD comparado con los anti vitamina K (mayor comodidad, posología, menos interacciones, etc.).
3. Los pacientes en tratamiento con ACODs requieren seguimiento clínico en consulta especializada de coagulación.

Bibliografía recomendada:

1. Becker RC. Factor Xa inhibitors: critical considerations for clinical development and testing. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 52(2):397-402. DOI: 10.1007/s11239-021-02455-x
2. Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues. *Lancet* 2020; 396(10264):1767-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32439-9
3. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(13):e017559. DOI: 10.1161/JAHA.120.017559

DIÁTESIS HEMORRÁGICA

PO-467. Relación entre la clínica hemorrágica de pacientes con enfermedad de Von Willebrand y el nivel de factor: ¿es seguro someterse a intervenciones quirúrgicas?

Mónica Fernández Pérez, Amaia Pradera Goikoetxea, Maider Ezkurra Ibarra, Laura Salcedo Cuesta, Laida Cuevas Palomares, Xavier Gutiérrez López de Ocariz, Ariane Unamunzaga Cilaurren, Ana Vega González de Viñaspre, Carlos Pisón Herrero, Miren Gabilondo Jalón, Ángel Pereda Vicandi, Carlos de Miguel Sánchez, Diego Robles de Castro, Silvia García Canale, Jose Álvaro Calvo Sánchez, Francisco Rodríguez Eleta, José María Guinea de Castro
Hospital Universitario Araba. Gasteiz

Introducción: La enfermedad de Von Willebrand (evW) es la coagulopatía hereditaria más frecuente, caracterizada por un déficit cuantitativo (parcial (tipo 1) o total (tipo 3)) o cualitativo (tipo 2)

de la proteína de Von Willebrand. Los pacientes con EVW tiene un riesgo hemorrágico sustancial, cuya gravedad suele ser proporcional al grado de deficiencia de factor Von Willebrand y a la deficiencia del factor VIII. La clínica suele ser en forma de hemorragias mucocutáneas. El tratamiento se basa en controlar la hemorragia o prevenirla restaurando la hemostasia primaria.

Objetivos: El objetivo principal es analizar la incidencia y la correlación clínico-hemorrágica entre los pacientes con diferentes tipos de EVW. Como objetivos secundarios analizamos los diferentes tipos de tratamientos empleados en procedimientos y complicaciones derivadas del mismo.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, del Hospital Universitario de Araba (HUA). Se analizaron las diferentes peticiones de factor Von Willebrand en nuestro hospital del 1/1/2021-31/12/2022. Mediante el registro en la historia clínica, se recogieron los siguientes datos en un cuaderno de recogida de datos (CRD): sexo, edad, tipo de Von Willebrand, antecedentes familiares, clínica, ISTH-BAT, servicio de procedencia, actividad y antígeno de factor Von Willebrand, tratamiento empleado en caso de cirugía o procedimiento y complicaciones asociadas del mismo.

Resultados: Se analizaron un total de 410 muestras de factor Von Willebrand solicitadas en el HUA, de estos, el 63,80 % eran mujeres y el 36,20 % hombres. La incidencia de EVW fue de un 6 % (25 pacientes), de los cuales el 60 % eran mujeres y el 40 % hombres. El 68 % de los pacientes tenían una EVW tipo 1, el 12 % un tipo 2A, el 4 % un tipo 2B, el 8 % un 2M y el 8 % un tipo 3. El 84 % tenían antecedentes familiares conocidos de EVW. En un 36 % de los pacientes la clínica inicial fue en forma de epistaxis, un 20 % metrorragia, un 12 % hematomas espontáneos importantes, un 4 % gingivorragia, un 8 % sangrado postparto y en un 4 % sangrado tras cirugía. Respecto a la escala ISTH-BAT, el 52 % presentaban un ISTH-BAT superior a 3. Respecto al servicio de procedencia, el 60 % de las solicitudes de factor Von Willebrand eran por hematología, el 24 % de ginecología y en un 4 % por dermatología, anestesia, cardiología y cirugía vascular. La media de actividad de factor Von Willebrand de los pacientes diagnosticados fue de un 35 % y la media de antígeno de un 43 %. Los pacientes con EVW tipo 2M y 3 presentaron niveles más bajo de factor con mayor clínica hemorrágica en forma de sangrado posparto y tras cirugía (Tablas 1 y 2, ver página siguiente).

Tabla 1. Variables clínicas y analíticas de los pacientes con enfermedad de Von Willebrand

Variables clínicas	Total = 25 pacientes
Sexo	Mujer: 60 % (15) / hombre: 40 % (10)
Edad media	34,84 años
Tipo de Von Willebrand	Tipo 1: 68 % (17) Tipo 2: 2A: 12 % (3) 2B: 4 % (1) 2M: 8 % (2) 2N: 0 Tipo 3: 8 % (2)

Tabla 1 (Cont.). Variables clínicas y analíticas de los pacientes con enfermedad de Von Willebrand	
VARIABLES CLÍNICAS	Total = 25 pacientes
Familiares afectos	Sí: 72 % (18) No: 28 % (7)
Clínica hemorrágica	Sí: 84 % (21) No: 16 % (4)
Tipo clínica	Epistaxis: 36 % (9) Metrorragia: 20 % (5) Hematomas importantes: 12 % (3) Gingivorragia: 4 % (1) Sangrado posparto: 8 % (2) Sangrado tras cirugía: 4 % (1) Sin clínica hemorrágica: 16 % (4)
ISTH-BAT	0: 16 % (4) 1: 16 % (4) 2: 16 % (4) 3: 32 % (8) 4: 8 % (2) 5: 12 % (3)
Servicio de procedencia	Hematología: 60 % (15) Ginecología: 24 % (6) Dermatología: 4 % (1) Anestesia: 4 % (1) Cardiología: 4 % (1) Cirugía Vascul: 4 % (1)
Factor Von Willebrand (actividad) media	35 % Tipo 1: 38 % Tipo 2: 2A: 21 % 2B: 20 % 2M: 17 % Tipo 3: 14 %
Factor Von Willebrand (antígeno) media	43 % Tipo 1: 54 % Tipo 2: 2A: 49 % 2B: 20.4 % 2M: 46 % Tipo 3: 5 %

Tabla 2. Tipo de procedimiento y tratamiento empleado en los pacientes con enfermedad de Von Willebrand	
Tratamiento	Total = 25 pacientes
Cirugía o procedimiento	Sí: 40 % (10) No: 60 % (15)
Tipo de cirugía	No: 60 % (15) Extracción dental: 16 % (4) Cirugía abdominal: 12 % (3) Cirugía traumatológica: 8 % (2) Cirugía torácica: 4 % (1)

Continúa en la columna siguiente

Tabla 2 (Cont.). Tipo de procedimiento y tratamiento empleado en los pacientes con enfermedad de Von Willebrand	
Tratamiento	Total = 25 pacientes
Tratamiento empleado en cirugía	No: 60 % (15) Ácido tranexámico: 16 % (4) Desmopresina: 12 % (3) Concentrado de FVIII: 4 % (1) Ferroterapia: 4 % (1) Plasma: 4 % (1)
Complicaciones asociadas	No: 100 %

El 40 % de los pacientes fueron sometidos a cirugías o procedimientos. El 16 % a extracciones dentales, el 12 % a cirugía abdominal, el 8 % a cirugía traumatológica y el 4 % a cirugía torácica. En el 16 % de los pacientes durante la intervención se empleó ácido tranexámico, en el 12 % desmopresina, en un 4 % concentrado de FVIII, en un 4 % ferroterapia y en otro 4 % plasma. Ninguno de los pacientes desarrolló complicaciones posteriores.

Conclusión: En nuestro estudio comprobamos que la EVW tiene un riesgo hemorrágico sustancial y que la gravedad del sangrado es proporcional al grado de deficiencia de factor Von Willebrand, tal y como se observa en la literatura. Con una terapia y preparación adecuada se puede garantizar una correcta hemostasia para procedimientos invasivos, debiendo individualizar en todo momento los riesgos asociados.

PO-468. Síndrome de Von Willebrand adquirido secundario a enfermedades hematológicas. Experiencia de un centro

Lucía Bolea Jarreta, Pilar Masso Asensio, Adrián Sánchez-Tornero de la Cruz, Blanca de Felipe Noguerales, Pablo Palomo Rumschisky, María Piñero Montes, María del Mar Meijón Ortigueira, Enrique Arrontes Caballero, Gemma Moreno Jiménez, Francisco Javier López Jiménez

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: El síndrome de Von Willebrand adquirido (SVWA) es una diátesis hemorrágica rara, que se presenta fundamentalmente en la edad adulta, con un fenotipo hemorrágico similar al de los trastornos congénitos de la hemostasia primaria. A diferencia de otras coagulopatías adquiridas, suele tener una causa desencadenante, como enfermedades cardiovasculares, autoinmunes o hematológicas. Su diagnóstico es complejo, basado en la historia clínica y las pruebas de laboratorio empleadas en la Enfermedad de Von Willebrand (EVW) congénita. El tratamiento de elección es el de la enfermedad de base. En caso de requerir tratamiento hemostático, se debe realizar un manejo individualizando, valorando el uso de desmopresina (DDAVP), concentrados de factor de Von Willebrand (FVW), inmunoglobulinas (IGIV), recambios plasmáticos o antifibrinolíticos.

Objetivo: Describir el proceso diagnóstico y tratamiento de una serie de pacientes con SVWA.

Métodos: Estudio unicéntrico y retrospectivo de 6 pacientes valorados en nuestro centro entre enero 2022 y mayo 2023. El diagnóstico se estableció correlacionando variables clínicas con los resultados obtenidos en las pruebas de laboratorio. Las pruebas de laboratorio realizadas fueron: FVIII coagulativo (FVIII:C), nivel del antígeno de FVW (FVW:Ag), actividad de cofactor de la ristocetina del FVW (FVW:RCo) y la capacidad de unión del FVW al colágeno (FVW:CB).

Resultados: Se registraron 6 pacientes, 3 mujeres y 3 varones, con una mediana de edad de 72 años (39-82). Ningún paciente tenía antecedentes hemorrágicos familiares ni personales. El diagnóstico de sospecha se estableció por alteración de las pruebas de coagulación básica en 3 pacientes y por eventos hemorrágicos en los restantes 3 pacientes. En cuanto a las pruebas de laboratorio, el tiempo de tromboplastina parcial activado (TPPA) estaba alargado en 4 pacientes. El FVW:CB se determinó en 3 pacientes, hallándose disminuido en todos los casos. La EVW hereditaria se descartó en 3 pacientes mediante estudios genéticos, quedando en los restantes 3 pacientes excluida de forma razonable mediante anamnesis detallada. En lo referente a la patología subyacente, 3 pacientes presentaban hemopatías previas: 1 gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), 1 macroglobulinemia de Waldeström (MW) y 1 neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc). En estos casos, solo el paciente con MW había recibido tratamiento para su patología de base, evidenciándose el SVWA en el contexto de un síndrome de hiperviscosidad por IgM secundario a progresión de dicha enfermedad. Se realizó cribado

de causas secundarias en el resto de pacientes (3/6), diagnosticándose 2 GMSI y 1 NMPc. Cuatro pacientes precisaron tratamiento debido a la repercusión clínica del SVWA. En 2 casos de GMSI se administraron concentrados de FVW como cobertura hemostática por eventos hemorrágicos, así como IGIV e inmunosupresión con corticoides como terapia dirigida para control del SVWA. En el paciente con MW se realizaron 2 recambios plasmáticos con objetivo de tratar el síndrome de hiperviscosidad por IgM con mejoría paralela del SVWA. La paciente con policitemia vera (PV) presentó mejoría del sangrado mucocutáneo tras inicio de la terapia citoreductora con hidroxiurea. Los datos clínicos, analíticos y terapéuticos de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#).

Conclusiones: Nuestra serie, como describe la bibliografía, muestra la asociación entre enfermedades hematológicas y SVWA. Se trata de una entidad poco frecuente de difícil diagnóstico, por lo que se debe considerar su despistaje en paciente hematológicos con clínica hemorrágica de nueva aparición o alteraciones en las pruebas de la coagulación. El manejo de la hemopatía subyacente es fundamental para un adecuado control del SVWA.

PO-469. Enfermedad de Von Willebrand adquirida por alopurinol

Juan Eirís del Río¹, Marina Suárez Terrón¹, Pablo Granados Serrano¹, David Martínez Campuzano¹, Miguel Saro Buendía¹, Marina Pérez Bravo², Ana Bataller Alfonso¹, Soledad Delgado

Tabla 1. Datos clínicos, analíticos y terapéuticos de la serie de casos

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Sexo	Mujer	Varón	Varón	Varón	Mujer	Mujer
Edad al diagnóstico	51	77	70	82	39	74
Antecedentes familiares de diátesis hemorrágica	No	No	No	No	No	No
Hemopatía previa	No	GMSI IgG lambda	No	Macroglobulinemia de Waldeström	Policitemia vera	No
Antecedentes personales relevantes	Cáncer de mama en remisión	Angiodisplasias de colon	Prostatectomía	Enfermedad de Crohn		
Antecedente de diátesis hemorrágica previa	No	No	No	No	No	No
Motivo inicio de estudio	Hematoma post quirúrgico	Rectorragia	Alteración analítica	Hematoma glúteo	Sangrado mucocutáneo leve	Alteración analítica
TPPA ² (sg)	49,4 sg	50,9 sg	42,7 sg	39,5 sg	35,2 sg	42,3 sg
FVIII:C ³ (%)	10	18	155	49	83	99
FVW:Ag ⁴ (%)	<15	21,7	30,8	45,6	66,6	98,7
FVW:RCo ⁵ (%)	<15	15	15	41	36,3	24
FVW:CB ⁶ (%)	1,2	ND ⁷	ND	43	33,1	ND
FVW:RCo/FVW:Ag	ND	0,69	0,48	0,89	0,54	0,2
Estudio genético	Negativo	Negativo	Negativo	ND	ND	ND
Hemopatía subyacente	GMSI ⁸ IgG Kappa	GMSI IgG Lambda	GMSI IgG Kappa	Macroglobulinemia de Waldeström	Policitemia vera	Leucemia mielóide crónica
Tratamiento hemostático	Concentrados FVW ⁹ + IGIV ¹⁰ + concentrados FVIIa ¹¹	Concentrados FVW + IGIV	No precisa	No precisa	No precisa	No precisa
Tratamiento patología subyacente	Corticoterapia	Corticoterapia	No precisa	Recambio plasmático x2 + Bendamustina-Rituximab	Citorreducción con hidroxiurea	Dasatinib

¹Enfermedad de Von Willebrand; ²TPPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; ³FVIII:C: FVIII procoagulante; ⁴FVW:Ag: determinación del antígeno de FVW; ⁵FVW:RCo: actividad de FVW como cofactor de la ristocetina; ⁶FVW:CB: capacidad de unión del FVW al colágeno; ⁷ND: no disponible; ⁸GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; ⁹FVW: factor de Von Willebrand; ¹⁰IGIV: inmunoglobulinas humanas intravenosas; ¹¹FVIIa: factor VII activado.

Palacios¹, Brais Lamas Rodríguez¹, Ana Belén Gálvez Ruiz¹, Clara Sopeña Pell-Ilderton¹, Amando Blanquer Cots¹, Fernando Ferrando Gosp¹, Ana Rosa Cid Haro¹, Saturnino Haya Guaita¹, Santiago Bonanad Boix¹, Javier de la Rubia Comos¹

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ²Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Introducción: El factor de Von Willebrand (FvW) es una glicoproteína multifuncional de gran tamaño que actúa como molécula puente para la adhesión y agregación plaquetaria y como transportador del factor VIII. La disminución o disfunción de la misma resulta en una susceptibilidad al sangrado que se conoce como enfermedad de Von Willebrand (EVW), que puede ser congénita (por mutaciones en el gen del FvW) o adquirida (EVWA). La etiología de la EVWA es diversa y se han reportado muchas causas, entre las que destacan los trastornos linfoproliferativos y mieloproliferativos, los tumores sólidos, las enfermedades autoinmunes, los trastornos cardíacos, el hipotiroidismo y determinados fármacos. Puede producirse por distintos mecanismos patogénicos que podrían resumirse en cuatro: aclaramiento mediado por anticuerpos, adsorción en la superficie de células o fármacos, degradación proteolítica (debido a estrés de cizallamiento) y disminución de su síntesis o secreción.

Objetivo: Describir un caso clínico y revisar la etiología y la fisiopatogenia de la EVWA.

Caso clínico: Un varón de 73 años con múltiples comorbilidades entre las que destacaba una válvula aórtica mecánica (por estenosis grave) anticoagulada con acenocumarol y una hiperuricemia asintomática en tratamiento con alopurinol. Fue ingresado por un sangrado oral incoercible tras una doble exodoncia a pesar de una correcta preparación prequirúrgica (Fig. 1). Los niveles de FvW fueron medidos en el séptimo día de hospitalización, mostrando una discrepancia entre los niveles antigénicos y los parámetros de actividad con normalidad de los multímeros, permitiendo el diagnóstico de una enfermedad de Von Willebrand adquirida tipo 2M de causa incierta. Se suspendió la antibioterapia con amoxicilina-clavulánico iniciada al ingreso sin efecto sobre el FvW. La ecocardiografía descartó una mal función

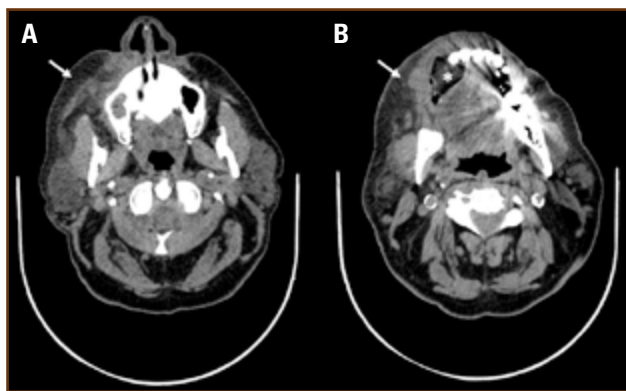


Fig. 1. TC con contraste realizado en Urgencias, corte axial. Engrosamiento del tejido celular subcutáneo derecho (flechas en A y B). Cambios postoperatorios en la hemiarcada maxilar superior derecha (asterisco en B).

protésica y el resto del estudio etiológico realizado también fue negativo. Ante la sospecha de una enfermedad de origen farmacológico, el alopurinol fue suspendido en el día 17 del ingreso y los niveles de FvW mejoraron de forma significativa dos días después (Fig. 2), lo que permitió la interrupción del tratamiento de reemplazo y la estabilización clínica y analítica del paciente, que fue dado de alta tras rotación a febusostat y reinicio de la anticoagulación oral, sin que volviese a presentar ninguna complicación durante su seguimiento.

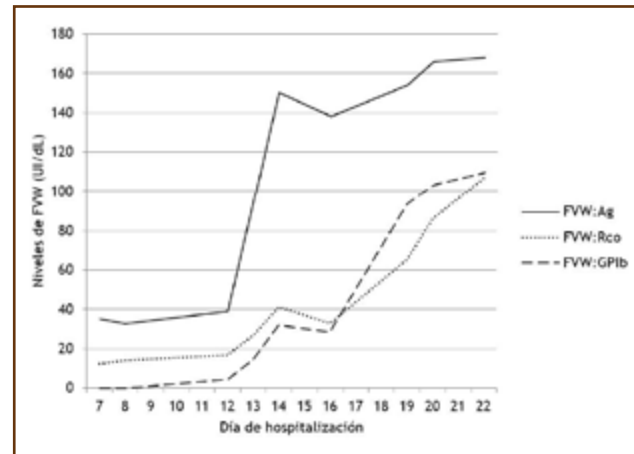


Fig. 2. Evolución de los niveles de FvW durante la hospitalización del paciente (la cuenta se inicia en el día 7 de hospitalización, cuando se midieron por primera vez): 1) inicio de terapia sustitutiva con FvW intravenoso a dosis de 2400 UI cada 12 horas; 2) retirada del alopurinol; 3) retirada del FvW.

Discusión: La EVWA es una entidad subdiagnosticada cuya evaluación diagnóstica requiere un alto nivel de sospecha y laboratorios bien diseñados o una red integral de instalaciones. La presencia de hipotiroidismo, enfermedades autoinmunes y tumores hematológicos y sólidos ha de evaluarse al diagnóstico. Se ha comunicado su asociación con diferentes fármacos, como el valproato, el ciprofloxacino, la griseofulvina, las tetraciclinas, los agentes trombolíticos, el almidón hidroxietílico (HES), el factor VIII recombinante a altas dosis y los pesticidas, aunque en la mayoría de los casos el mecanismo fisiopatogénico no está claro y la causalidad se estableció por la normalización de los parámetros hemostáticos tras suspender el medicamento. El alopurinol podría estar asociado con la EVWA y debería ser descartado como potencial causa.

P0-470. Experiencia de la hemofilia adquirida a en un hospital de tercer nivel en los últimos diez años

Maria Gali Sampalo, Mariana Isabel Canaro Hirnyk, Bernat Galmes Sureda, Guiomar Puget i Juan

Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca

Introducción: La hemofilia adquirida A se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra el factor VIII (FVIII). Afecta de manera independiente a hombres y mujeres y en el 50 % de los casos se objetiva enfermedad concomitante. La mortalidad oscila entre el 9 % y 33 % según las series. El fenotipo de sangrado es predominantemente mucocutáneo. Se diagnostica mediante un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) alargado sin corrección en test de mezclas confirmándose con la titulación de factores e inhibidores. Se recomienda tratamiento con agentes de bypass incluyendo factor VII activado recombinante, complejo de protombina humano o FVIII recombinante porcino. Los autoanticuerpos se pueden erradicar con terapia inmunosupresora incluyendo corticosteroides, ciclofosfamida y rituximab. El tiempo medio de remisión es de 5 semanas.

Objetivo: Analizar la evolución de la enfermedad, así como la tasa de respuesta al tratamiento y su tasa de mortalidad.

Material y métodos: Estudio retrospectivo descriptivo de un hospital de tercer nivel entre febrero 2012 hasta abril 2023 dónde se estudiaron 9 pacientes diagnosticados de hemofilia adquirida tipo A. Se analizaron variables clínico-biológicas, tratamiento, tasa de recaídas y remisión.

Resultados: De los 9 pacientes, 44 % eran hombres y 56 % mujeres. La edad media era 70,8 años (rango 46-83). Un paciente tenía artritis psoriásica como patología asociada y otro mieloma múltiple. La media de ratio TTPa fue de 2,5 segundos mientras que en un paciente la muestra no conseguía coagular. La media de titulación de inhibidores al diagnóstico fue 26,2 (rango 2,6-84) UI Bethesda con una media de FVIII del 2 % (rango 0-7,90 %). La aparición de hematomas espontáneos fue la primera aparición en la mayoría; en un paciente se acompañó de sangrado mucocutáneo, en otro de angiodisplasia con hemorragia activa, en dos pacientes con hematuria franca y un paciente tuvo un *shock* hemorrágico por hematoma retroperitoneal. Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor con corticoterapia; 7 de ellos además rituximab o ciclofosfamida. En cuanto a la reposición de factores; dos pacientes (22 %) no lo requirieron, tres pacientes (33 %) precisaron de factor VII activado recombinante (Novoseven), dos pacientes (22 %) recibieron complejo de protombina humano (FEIBA), el 22 % restante precisó de ambas terapias. El tiempo medio hasta remisión fue de 6,2 semanas (rango 3-12,5). Se objetiva una correlación temporal entre niveles de inhibidor y FVIII con el tiempo hasta la remisión; el más tardío fue de 12,5 semanas y se corresponde a una de las titulaciones de inhibidores más altas registradas (64) con un 0 % FVIII. Niveles de FVIII > 50 % se lograron en el 66 %; un paciente recayó y precisó inicio de corticoterapia, dos pacientes con diagnóstico reciente en abril 2023 persisten en tratamiento inmunosupresor. Cuatro pacientes (44 %) fallecieron; uno sin relación a la hemofilia adquirida, dos por infecciones respiratorias tras tratamiento inmunosupresor y uno por hiponatremia severa (Tablas 1 y 2).

Conclusiones:

1. Pacientes con niveles bajos de FVIII y alta titulación de inhibidores se correlaciona con una normalización tardía de factor.
2. La tasa de respuesta fue del 56 %, 22 % nunca obtuvieron respuesta y dos pacientes persisten actualmente en tratamiento inmunosupresor. Únicamente un paciente tuvo una recaída.

Tabla 1. Características de los pacientes diagnosticados de hemofilia A adquirida diagnosticados en nuestro centro (n = 9)

Características	Número de pacientes
Sexo	
Mujer	4 (44 %)
Hombre	5 (56 %)
Edad	70,8 (46-83)
Clínica hemorrágica	
Hematomas espontáneos	4 (44 %)
Hematuria franca	2 (22 %)
Sangrado activo	2 (22 %)
<i>Shock</i> hemorrágico	1 (11 %)
Patología asociada	
No	7 (77 %)
Sí	2 (22 %)
Artritis psoriática	
Mieloma múltiple	
TTPa ratio al diagnóstico	2,5 (1,7-3,8)
Titulación inhibidores	26,2 (2,6-84)
Titulación FVIII	2,03 (0-7,90)
Tratamiento con antibioterapia previo	
Sí	5 (56 %)
No	4 (45 %)
Infecciones asociadas durante tratamiento inmunosupresor	
Sí	5 (56 %)
No	4 (45 %)
Estudio autoinmunidad	
Positiva	0 (0 %)
Negativa	8 (89 %)
No solicitado	1 (11 %)

Tabla 2. Características del tratamiento administrado, así como su tasa de respuesta y mortalidad (n = 9)

Tratamiento	Número de pacientes
Tratamiento inmunosupresor	
Corticoterapia	9 (100 %)
Ciclofosfamida	5 (55 %)
Rituximab	2 (22 %)
Reposición factores	
No	2 (22 %)
Novoseven	3 (33 %)
FEIBA	2 (22 %)
Novoseven + FEIBA	2 (22 %)
Recaída	
Sí	1 (11 %)
No	8 (89 %)
Remisión	
Sí	5 (56 %)
No	2 (22 %)
Pendiente	2 (22 %)
Exitus	
Sí	4 (45 %)
No	5 (56 %)

3. En comparación a los resultados del registro español Hemofilia A adquirida (AHASR) el tiempo a alcanzar respuesta estudiado (3-12,5 semanas) es acorde a los resultados del registro (5-6 semanas). La mortalidad analizada es superior en comparación a las series (45 % frente a 25 %), aunque podría deberse a nuestro menor número de muestra analizado.

Bibliografía recomendada:

1. Mingot-Castellano ME, Pardos-Gea J, Haya S, Bastida-Bermejo JM, Tàssies D, Marco-Rico A, et al; Acquired Haemophilia Spanish Registry of the Spanish Society of ThrombosisHaemostasis (SETH). Management of acquired hemophilia A: results from the Spanish registry. *Blood Adv* 2021; 5(19):3821-9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004626
2. Ruberti A, Kremer Hovinga JA, Nappi F, Vettese A, Bianchi E, Fernandes E, et al. Acquired haemophilia A in southern Switzerland from 2013 to 2019: a case series. *Swiss Med Wkly* 2023; 153:40048. DOI: 10.57187/smw.2023.40048
3. 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. *Haematologica* 2020; 105(7):1791-801. DOI: 10.3324/haematol.2019.230771

PO-471. Papel del emicizumab en la hemofilia A adquirida. Experiencia en nuestro centro

Jorge de Ramos Suárez, Pablo Tenorio Feixas, Mario Ríos de Paz, Carmen Milagros Marrero Santos, Gema Gómez de la Serna Caballero, Elena Herrero Ferrer, Lucía Uribe Morales, María Teresa Busnego Barrero, María Isabel Peris Feraud, Raquel Robles Ortega, Alejandro Marín Saucedo, Alexander Figueroa Paternina, Tomás Moreno Peña, Ana Isabel Cabello Rodríguez, Héctor González Méndez, María del Pilar Alberich Díaz, Ana Sánchez Quintana, Antonio García Pardo, Paula Rodríguez Hernández, Pablo Ríos Rull

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Introducción: La hemofilia A adquirida (AHA) es un trastorno hemorrágico raro que se caracteriza por la existencia de un anticuerpo, capaz de neutralizar el factor VIII de la coagulación (FVIII), denominado inhibidor. A diferencia de lo que sucede en la hemofilia congénita, en esta entidad, la actividad residual del FVIII no parece guardar relación con el riesgo de sangrados. Suele presentarse en dos grupos poblacionales: en el embarazo y en la edad avanzada (> 60 años). En este último, va a existir un elevado riesgo de mortalidad por las comorbilidades presentes, las complicaciones del tratamiento y sangrados, que varían desde hemorragias potencialmente mortales hasta sangrados leves o asintomáticos. El tratamiento consiste en el soporte hemostático ante la aparición de sangrados, normalmente con terapia *bypass* con rFVII así como en la erradicación del inhibidor mediante tratamiento inmunosupresor. Emicizumab es un anticuerpo biespecífico de administración subcutánea cuyo mecanismo de acción se basa en unir el factor IX activado y el factor X, imitando la función del FVIII endógeno, logrando activar la vía común y dar

lugar a una hemostasia eficaz. Al no presentar ninguna relación estructural con el FVIII no induce ni potencia el desarrollo de inhibidores directos contra el FVIII. Actualmente está aprobado su uso para el tratamiento profiláctico de pacientes adultos y pediátricos con hemofilia A con o sin inhibidores.

Objetivo: Valorar alternativas para la erradicación del inhibidor en pacientes que presentan contraindicaciones (temporales) para una terapia inmunosupresora.

Métodos: Manejo en nuestro centro de varón de 75 años diagnosticado de AHA con sangrado digestivo bajo y requerimiento transfusional, así como endocarditis infecciosa. Tras un correcto manejo hemostático urgente con rFVIIa a una dosis de 90 µg/kg, se consensuó con la Unidad de Enfermedades Infecciosas posponer el tratamiento inmunosupresor debido a la gravedad de la infección. Dado que era necesario asegurar una hemostasia adecuada para el paciente y revisando la bibliografía publicada hasta el momento, se optó por tratar con emicizumab, fuera de ficha, a una dosis de 3 mg/kg/14 días.

Resultados: El paciente consiguió una hemostasia adecuada con emicizumab, puesto que una vez controlado el sangrado digestivo con rFVIIa no volvió a presentar nuevas hemorragias pese a persistir con niveles de FVIII del 0 % y títulos de inhibidor > 20 U/I de Unidades Bethesda. Afortunadamente, la endocarditis infecciosa se resolvió sin mayores complicaciones tras cumplir antibioterapia y después de dos meses del inicio del cuadro recibió tratamiento inmunosupresor con rituximab.

Conclusiones: Una de las principales causas de muerte en la AHA son las infecciones secundarias al tratamiento inmunosupresor. A la vista de la evidencia publicada en la literatura y la experiencia de nuestro centro, emicizumab puede ser una alternativa en pacientes con cuadros infecciosos severos o contraindicaciones para la inmunosupresión. No obstante, se necesitan más datos para tener resultados sólidos con los que concluir su posible beneficio frente a las terapias actuales. No hubo mayor predisposición al sangrado en nuestro paciente pese a niveles indetectables de FVIII.

PO-472. Trombastenia de Glanzmann y hemofilia adquirida asociada: complicación hemorrágica poco frecuente

Marta García Fasanella, Marina Carrasco Expósito, Noèlia Vilalta Setó, José Mateo Arranz

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: La trombastenia de Glanzmann es una trombocitopatía hereditaria de baja incidencia definida por deficiencia del complejo glicoproteico IIb-IIIa. La hemofilia adquirida es una coagulopatía rara (1,5 casos por cada millón de habitantes) causada por autoanticuerpos contra el factor VIII y se debe sospechar ante un sangrado y un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) alargado sin justificación.

Materiales: Descripción de un caso clínico.

Resultados: Paciente de 39 años diagnosticado a los 37 años de Trombastenia de Glanzmann (TAG) en contexto de ingreso por hemorragia digestiva. Se confirmó el diagnóstico por ausencia de

glicoproteína IIb/IIIa por citometría de flujo y por estudio genético con mutación ITGA2B en homocigosis. El paciente presentaba desde la infancia epistaxis de repetición de intensidad variable. Ingresó por aparición de importante hematoma muscular en extremidad inferior y antebrazo derechos (Figs. 1 y 2) tras traumatismo leve y anemia asociada. Ante lo inusual del evento hemorrágico (hematoma muscular) por la patología de base (trombocitopatía), se realizó analítica que destaca un TTPa alargado (ratio 1,8) y un factor VIII coagulativo del 10 %, con resto de factores de la vía intrínseca dentro de la normalidad. Ante la sospecha de una hemofilia adquirida, se solicita la dosificación de inhibidor de FVIII que es de 2U BET/mL. Se confirma hemofilia A adquirida iniciándose tratamiento corticoideo a 1 mg/kg en monoterapia por ser de bajo riesgo y una única dosis de factor VII recombinante por aparición de un nuevo hematoma muscular espontáneo. Para completar estudio etiológico de hemofilia adquirida se realiza estudio de imagen que descarta neoplasia oculta, estudio autoinmune y serologías con resultado negativo. Como único posible desencadenante había presentado una faringoamigdalitis unos días antes. Tras una semana de tratamiento presenta evolución clínica y analítica favorable con aumento progresivo de factor VIII. Al mes de tratamiento presenta normalización del factor VIII (211 %) y del TTPa (ratio 0,82) pudiéndose realizar pauta descendente de corticoides hasta suspender. Actualmente el paciente no ha presentado más complicaciones hemorrágicas salvo episodios autolimitados de gingivorragias.

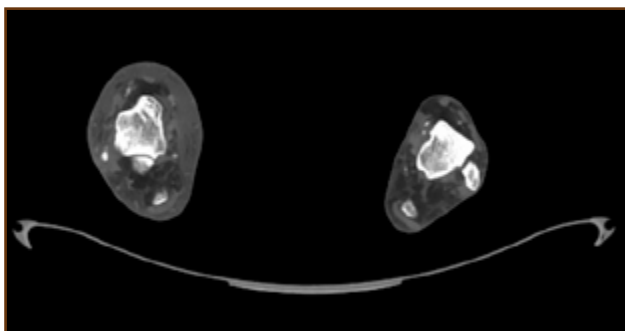


Fig. 1.



Fig. 2.

Conclusiones: La hemofilia adquirida está relacionada en el 50 % de los casos con una patología subyacente como trastornos autoinmunes, neoplasias ocultas o durante el puerperio, siendo el resto de etiología idiopática. Este caso clínico muestra la coexistencia, no descrita hasta ahora en la literatura, entre dos patologías muy poco frecuentes. Cabe remarcar la importancia de hacer un correcto diagnóstico diferencial ante la presencia de un evento hemorrágico inhabitual en un paciente con una coagulopatía ya diagnosticada.

PO-473. Una nueva mutación asociada a déficit severo de factor XI asintomático: ¿la paciente tiene hemofilia C, un trastorno hemorrágico raro o protector de trombofilia o ninguna de las anteriores?

Irene Payá Arnau¹, Silvina Judith Ríos Rodríguez¹, Cristina Antón Maldonado², Beatriz Sánchez Quiñones², Yaiza Sánchez Yudego¹, Nataly Isabel Ibarra Vega², Amparo Santamaría Ortiz²

¹Hospital General Universitario Dr. Balmis. Alicante. ²Hospital Universitario del Vinalopó. Elche, Alicante

Introducción: El déficit de factor XI (FXI) es una coagulopatía congénita descrita en 1953 con una prevalencia de aproximadamente 1 en 1 millón en la población general que se hereda de forma autosómica. El gen del F11 se encuentra en el cromosoma 4 (4q35) y tiene una longitud de 23 kilobases. En las últimas 2 décadas se han informado más de 220 mutaciones en el gen del F11 en pacientes con déficit de FXI, de las cuales solo 7 mostraron un efecto fundador. La amplia gama de manifestaciones clínicas nos lleva a intentar identificar qué mutaciones se correlacionan con el fenotipo hemorrágico. Esto tiene una influencia muy importante a nivel clínico, ya que es difícil establecer qué pacientes necesitarán tratamiento y quiénes no.

Material y métodos: Presentamos el caso de una mujer de 60 años natural de Reino Unido sin antecedentes personales o familiares ni de hemorragia ni de trombosis. En un control analítico de rutina el coagulómetro automático (TriniCLOT™ PTTa HS, STAGO) detectó un tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) alargado: APTT 67,60 segundos (valor normal: 20-40 segundos); APTTr 2,11 (valor normal: 0,8-1,25). Tras completar estudio de coagulación se detecta mediante el coagulómetro de impedancia óptica un nivel de FXI de 0,3 % (valor normal > 60 %). El resto de los factores de coagulación estaban dentro de la normalidad. En una segunda determinación del valor de FXI se obtuvo un resultado de 1,3 %, por lo que se realizó el estudio genético. Todo el gen del F11 fue secuenciado mediante secuenciación de última generación. Se detectaron dos mutaciones *missense* heterocigotas del gen F11, una heterocigota en el exón 6, c.508A>C(T152P) no descrita previamente y la otra heterocigota en el exón 11, c.1247G>A(C398Y), descrita previamente. No se pudo completar el estudio familiar porque el paciente no tenía hermanos ni padres vivos.

Resultados: Hemos descrito una nueva variante en el gen del F11 asociada con niveles de FXI inferiores al 1 % en una mujer con fenotipo no hemorrágico con las mutaciones descritas previamente. Tras revisar todos los casos notificados de la mutación conocida (exón 11,c.1247G>A[C398Y]) y su correlación con los niveles de factor XI y el fenotipo clínico (<http://www.factorxi.org/>) observamos que en dicha mutación los niveles de FXI estaban entre 40 y 58 % en pacientes sin antecedentes de hemorragia, según los datos reportados. En dos casos en los que se presentaba en homocigosis, los niveles fueron inferiores al 1 % y se asociaron a diferentes tipos de hemorragia. En el caso de pacientes con heterocigosis compuesta, valores por debajo del 2 % se asociaron con ausencia de hemorragia. En nuestro caso, la mutación conocida no explicaría los bajos niveles de FXI, pero en heterocigotos con la nueva mutación en el exón 6, los niveles de FXI de doble heterocigosis fueron inferiores al 1 %, aunque no tuvo repercusión en la presentación clínica por a la ausencia de diátesis hemorrágica.

Conclusión: En conclusión, surge la necesidad de reconsiderar el déficit de FXI como una enfermedad hemorrágica rara. Se necesitan más estudios para saber qué genotipo se asocia a sangrado y qué genotipo se asocia con protección contra la enfermedad tromboembólica. Además, también se debe reconsiderar el nombre descrito en el siglo xx como hemofilia C, y determinar una nueva nomenclatura que se adecue mejor a la clínica asociada.

PO-474. Hemorragia subdural en síndrome de anticoagulante lúpico e hipoprotrombinemia: a propósito de un caso

J. Verge Almuni, M. R. Aguinaco Culebras, J. Sarrà Escarré, M. L. Escoda Teigell, A. M. Vicent Castelló, J. Rovira Solé, R. O. Vallansot, M. Cervera Calvo, M. C. Talarn Forcadell, J. Do Nascimento Ferreira, J. C. Restrepo Correa, A. Aguilar Balta, A. Arnaldos López, C. Araguás Arasanz

Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Tarragona

Introducción: La asociación de la presencia de anticoagulante lúpico con un déficit adquirido de factor II se denomina *lupus anticoagulant hypoprotrombinemia syndrome* (LAHS). Es una entidad rara, con unos 100 casos descritos a nivel mundial, que en algunos casos puede manifestarse en forma de hemorragia espontánea, severa o incluso fatal. La etiología parece ser diferente en función de la edad, estando asociada en la mayoría de los casos a enfermedades autoinmunes, neoplásicas o infecciosas, siendo el 10 % aproximadamente idiopático.

Objetivo: Describir el diagnóstico, tratamiento y evolución de un paciente con LAHS que fue tratado en el Hospital Joan XXIII de Tarragona.

Metodología: Descripción de un caso clínico.

Resultados: Paciente de 33 años, sin antecedentes patológicos de interés y sin antecedentes hemorrágicos, que ingresa inicialmente en la Unidad de Cuidados Intensivos por hematoma subdural espontáneo crónico con áreas de sangrado agudo a

nivel frontal del hemisferio izquierdo detectado en TAC craneal que se realiza en Urgencias, donde acude por clínica de afasia de expresión, estando los pares craneales y la fuerza y sensibilidad conservados. Analíticamente destaca un alargamiento del TP (2,19) y del TTPA (2,34) *de novo*. El test de mezclas resulta en una cierta corrección de los tiempos (TP 1,27, TTPA 1,6), lo que sugiere una carencia de factores. En la dosificación de factores destaca una actividad de factor II del 9 %. El anticoagulante lúpico resulta positivo. También destaca una anemia normocítica y normocrómica con una cifra de hemoglobina de 8,8 g/dl y una trombocitopenia de $90 \times 10^9/l$ plaquetas. Se detecta asimismo la presencia de un Coombs directo positivo intenso (4+) por IgG (3+) y C3d (2+), con eluido panpositivo, y unos ANA a títulos de 1/320, por lo que el paciente se diagnostica de lupus eritematoso sistémico. En cuanto al tratamiento, se inicia corticoterapia con bolos de metilprednisolona a dosis de 1 g/día durante 3 días y posteriormente a dosis de 1 mg/kg/día, con resolución de la anemia y de la trombocitopenia, así como un acortamiento progresivo de los tiempos de coagulación y ascenso de la actividad de FII. Actualmente mantiene tratamiento inmunosupresor, con TP y TTPa alargados pero estables y actividad del FII entorno al 57 % (Tabla 1; Fig. 1).

Tabla 1. Tiempos de coagulación durante el seguimiento

	TP	TTPA	FII
Diagnóstico	2,19	2,34	9,00 %
4 semanas	1,15	1,90	
8 semanas	1,15	1,73	
6 meses	1,22	1,82	24,0 %
12 meses	1,28	2,46	36,8 %

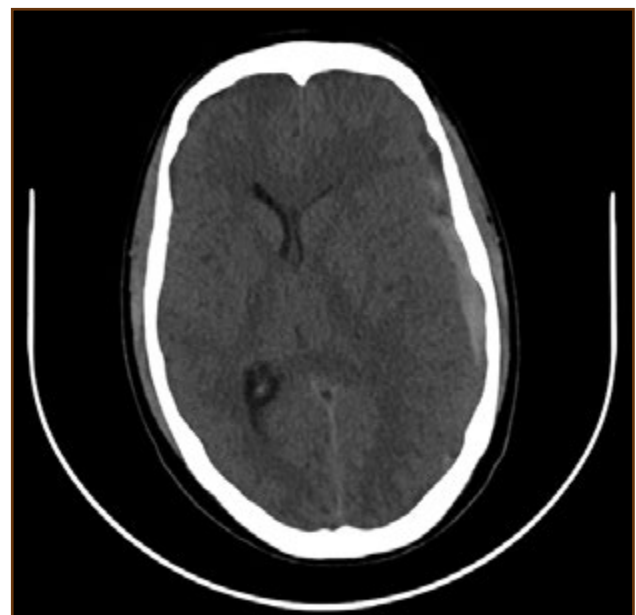


Fig. 1.

Conclusiones:

1. La asociación del déficit adquirido del factor II y la presencia de anticoagulante lúpico es una entidad rara que puede cursar con eventos hemorrágicos. En la mayoría de los casos se encuentra asociado a alguna patología de base, como el LES en el caso de nuestro paciente, que fue diagnosticado a posteriori.
2. Las pruebas de laboratorio relevan una prolongación del TP y del TTPA y una disminución de la actividad del factor II concomitantemente con la presencia de un anticoagulante lúpico, con corrección de los tiempos en la prueba de mezclas puesto que el inhibidor actúa estimulando el aclaramiento de factor, sin neutralizarlo.
3. No hay un claro consenso en cuanto al tratamiento, aunque hay datos que la inmunosupresión conlleva una corrección parcial o incluso en algunos casos total de la coagulopatía.

PO-475. Empleo de ROTEM para la evaluación de la fibrinólisis en diátesis hemorrágica de origen desconocido

A. Leal Ferrero, M. T Álvarez Román, M. Rivas-Pollmar, E. Arias-Salgado, N. Butta Coll, P. Acuña Butta, E. Monzón Manzano, E. García Pérez, C. I. Morellón Peña, S. Galván Platas, V. Jiménez Yuste

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: Un 70 % de los pacientes remitidos para estudio de clínica hemorrágica leve-moderada permanecen sin diagnóstico tras haber realizado un estudio de hemostasia básico. Defectos en la fibrinólisis podrían ser la causa de estos sangrados en muchos de estos casos, pero su análisis no es sencillo debido a la falta de métodos estandarizados para su evaluación. Dentro de los métodos disponibles se encuentra la tromboelastografía rotacional (ROTEM) realizándola en presencia de activadores de la fibrinólisis como el tPA.

Objetivo: Analizar la fibrinólisis mediante ROTEM-tPA en pacientes con fenotipo hemorrágico sin causa identificada.

Métodos: Se presenta una serie de “8” pacientes con diátesis hemorrágica, excluyendo los que presentaban trombocitopenia, anemia o hipofibrinogenemia. Se analizaron en sangre periférica los parámetros de coagulación básica recogidos en la tabla 1. En los pacientes en los que no se identificó alteraciones en estas pruebas, se realizaron los test de ROTEM: NATEM, FIBTEM y EXTEM sin y con 125 ng/ml tPA. Los parámetros para evaluar fibrinólisis fueron: índices de lisis (LI 30-45-60), tiempo de inicio de lisis (LOT), y tiempo de lisis (LT).

Resultados: En la [tabla 1](#) se muestran las características de las pruebas de hemostasia habituales de los pacientes estudiados. En el 25 % de los pacientes se detectó alteración de tiempo de lisis de euglobulinas. Los valores obtenidos de tiempo de coagulación (CT) del NATEM, EXTEM y de MCF del FIBTEM mediante ROTEM fueron normales en todos los pacientes estudiados ([Tabla 2](#), ver página siguiente) sugiriendo la ausencia de deficiencias

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad (años)	37	36	77	4	40	17	28	28
Sexo	F	F	M	F	F	F	F	F
Hemoglobina (g/dl)	12,3	14,8	14	13,3	15,1	13,1	12,7	13,6
Plaquetas (109/L)	304	277	175	252	248	189	283	249
TP (s)	10,7	10,7	10,9	10,9	9,6	10,3	12	11,7
APTT (s)	1	1,05	0,91	1,09	1,03	1,2	1,09	1,11
Fibrinógeno mg/dL	263	246	330	239	356	326	350	234
Tiempo obturación	122	104	72	166	102		183	150
Tiempo lisis euglobulinas	> 120	115	90	> 120	> 120	100-110		90
Agregometría	90,10%	-	-	-	91,9	83,7	84,4	93,6
FII actividad %	-	-	-	-	-	-	-	-
FXI actividad %	-	108,9	-	-	-	-	-	-
FIX actividad %	-	83,3	-	-	-	-	-	-
FXII actividad %	-	46,4	-	-	-	-	-	-
FXIII actividad %	101,9	91,8	130,6	-	> 150	133,1	111,7	-
FVIII actividad %	159,2	99,1	233,9	218,7	153,8	207,4	172,5	101,3
FVW actividad %	95,3	83,7	209,5	67,9	126	119,9	72,2	57,6

Valores de referencia: hemoglobina: 12-14 g/dl; plaquetas: 150-340 × 10⁹/L; TP: 10-15 s; APTT: 0,8-1,20 s; fibrinógeno: 150-350 mg/dl; factores de coagulación: > 55-60 %.

Tabla 2. Resultados estudio con tromboelastografía (ROTEM)									
	Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8
	Valores de referencia								
EXTEM CT (S)	38-79	66	61	59	58	55	59	56	71
EXTEM MCF (s)	44-59	45	45	63	58	58	48	60	55
EXTEM LI30	84-100	59	98	100	97	100	100	100	87
EXTEM LI45	76-97	52	91	96	91	99	96	95	80
EXTEM LI60	71-89	47	82	91	83	96	90	91	75
EXTEM LOT	1651-4208	944	3363	-	3344	-	4666	4811	1966
EXTEM+tPA 125 LI30	34-91	13	13	32	1	94	3	48	17
EXTEM+tPA 125 LI45	1-32	5	0	5	1	65	0	5	1
EXTEM +tPA 125 LI60	0-11	3	0	2	1	28	0	1	1
EXTEM +tPA 125 LOT	980-1962	990	988	1079	624	2143	639	897	1010
EXTEM+tPA 125 LT	2346-3680	2019	1910	2431	1586	4243	1539	2468	1947
FIBTEM MCF (S)	9-25	15	14	18	-	18	19	12	14

en la coagulación o el fibrinógeno. En un 62,5 % de los pacientes, los parámetros de LI, LOT y LT del test EXTEM-tPA estaban acortados frente al control, sugiriendo un perfil de hiperfibrinólisis (Tabla 2; Fig. 1). En una paciente con niveles bajos de FXII (46,5 %) se detectaron estos parámetros levemente acortados respecto al control. En contraposición, hubo un paciente a quién se obtuvieron valores de LI, LOT y LT en EXTEM-tPA más altos que el rango control, lo que indicaría un perfil de hipofibrinólisis (Tabla 2; Fig. 1).

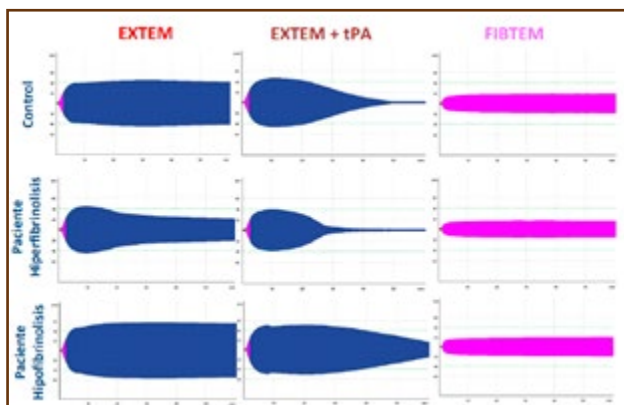


Fig. 1. Comparación control frente a patrón de hiper- e hipofibrinólisis.

Conclusiones: El diagnóstico de la hiperfibrinólisis permanece siendo un reto debido a la escasez de pruebas de laboratorio disponibles. En un porcentaje elevado de pacientes analizados

mediante ROTEM-tPA se identificó un patrón compatible con hiperfibrinólisis, pudiendo esto estar implicado en su clínica hemorrágica. En estos pacientes será necesario evaluar los niveles de reguladores de la fibrinólisis (TAFI, PAI, tPA, plasmina) para determinar si alguno de ellos está implicado en estas alteraciones.

PO-476. Fostamatinib en el tratamiento de PTI refractaria: experiencia de un centro

María Fernández-López, Natalia Acedo-Domínguez, María José López de la Osa-Velacoracho, Blanca Vegas-Villalmanzo, Adrián Alegre-Amor

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción: Fostamatinib es un inhibidor oral de la tirosina cinasa con actividad contra la tirosina cinasa esplénica aprobado en pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria (PTI) que hayan sido resistentes a otros tratamientos. Actualmente existe evidencia para respaldar su uso por su buena tasa de respuestas duraderas y su buen perfil de toxicidad, si bien hay aspectos aún no esclarecidos, como su seguridad a largo plazo o la posibilidad de asociarlo a otros agentes, como los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO).

Objetivos: Analizar las características, resultados clínicos y perfil de seguridad de los pacientes tratados con fostamatinib en nuestro centro.

Métodos: Presentamos una descripción de todos los pacientes adultos con diagnóstico de PTI en nuestro centro que han recibido tratamiento con fostamatinib. Se analizaron 4 pacientes. Los datos se extrajeron de la historia clínica de los mismos.

Tabla 1.

	Edad	Comorbilidades	Fecha de diagnóstico	Líneas previas (Eventos adversos relacionados)	Fecha de inicio fostamatinib	Respuesta	Tiempo hasta la respuesta	Eventos adversos grado ≥3
Paciente 1	86	HTA, DL, ERC, fibrilación auricular	Marzo 1996	Corticoides Romiplostim Eltrombopag (TVP) Azatioprina (alteración perfil hepático) Esplenectomía	Febrero 2022 (Inicialmente asociado a dosis puntuales de romiplostim)	Sí (completa, mantenida en la actualidad con dosis de 150mg/12h)	5 meses	Sí (infección urinaria complicada)
Paciente 2	74	HTA	Agosto 2022	Corticoides Eltrombopag (TVP)	Diciembre 2022	No (tras 4 meses a dosis de 150mg/12h)	-	Sí (neumonía)
Paciente 3	79	Carcinoma de próstata, SAF y ETEV de repetición	Junio 2019	Corticoides	Abril 2023	Sí (tras 4 semanas a dosis de 100mg/12h)	4 semanas	No
Paciente 4	30	Trombopatía	Agosto 2019	Corticoides Eltrombopag	Noviembre 2022	Sí (completa, mantenida en la actualidad con dosis de 100mg/24h)	10 días	No (diarrea leve que no precisa ajuste de dosis)

Resultados: Las características y resultados clínicos de los pacientes se detallan en la [tabla](#) adjunta. Se analizaron 4 pacientes, con una mediana de 76 años de edad (rango 30-86), 2 líneas de tratamiento previas (rango 1-5) y tiempo de evolución de 4 años (rango 1-25) desde el diagnóstico. Todos habían sido corticodependientes o corticorrefractarios. 3 habían recibido AR-TPO (2 eltrombopag, 1 eltrombopag y romiplostim), de los cuales 2 habían sufrido eventos trombóticos relacionados. 1 paciente no recibió AR-TPO, el cual tenía antecedentes eventos tromboembólicos de repetición. Dos pacientes tenían datos de autoinmunidad, sin diagnóstico concluyente ni tratamiento específico. Dos pacientes han tenido respuestas completas (> 100 000 plaquetas) tras el inicio de fostamatinib. El tiempo hasta la respuesta fue de 10 días y 5 meses respectivamente, con una duración de la respuesta actualmente de 6 y 10 meses. Un paciente ha obtenido respuesta (recuento de plaquetas > 30 000 que al menos duplica su nivel basal) en las 4 primeras semanas de tratamiento. Un paciente no ha conseguido respuesta óptima tras 5 meses de tratamiento intermitente con fostamatinib a dosis máxima. En 1 paciente se asociaron dosis puntuales de romiplostim durante los primeros meses de tratamiento, sin eventos trombóticos, aunque con picos de trombocitosis. No se ha documentado en ningún caso de hipertensión arterial como evento adverso. Un paciente tuvo diarrea leve que no precisó suspensión del tratamiento. Un paciente presentó neutropenia que se resolvió tras suspensión temporal de fostamatinib, sin reaparición tras la reintroducción de este a dosis más bajas. Dos pacientes tuvieron complicaciones infecciosas grado 3 o más, sin muertes relacionadas. Un paciente precisó suspensión temporal por alteración del perfil hepático, asociado a proceso intercurrente. No se documentaron efectos adversos trombóticos, hemorrágicos o de cualquier otra índole ([Tabla 1](#)).

Conclusiones: En nuestra experiencia el uso de fostamatinib en pacientes con PTI refractaria tiene una buena tasa de respuestas y buen perfil de seguridad. En un caso se documentó respuesta más allá de las 12 semanas de tratamiento. Son necesarios más estudios para poder confirmar nuestras conclusiones.

P0-477. Enfermedad hemorrágica del recién nacido: pérdida de confianza en la prevención

Claudia Casas Cascante, Elisa González Forster, Montserrat Mesegué Medà, María Solsona Gadea, Anna Ruiz Llobet, Rubén Berruero Moreno

Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Introducción: La deficiencia de vitamina K puede causar un trastorno hemorrágico (debido a una actividad inadecuada de los factores de coagulación II, VII, IX y X) conocido como enfermedad hemorrágica del recién nacido (EHRN). Puede presentarse de tres formas distintas: precoz (< 24 horas de vida), clásica (1.ª semana de vida) y tardía (2.ª a 12.ª semana de vida). En la EHRN de aparición tardía pueden presentar sangrado cutáneo, gastrointestinal y hasta en un 50 % de los casos hemorragia intracranial. Se relaciona con; ausencia de profilaxis neonatal con vitamina K, malabsorción intestinal (diarrea, colestasis), hepatopatía subyacente, antibioterapia y lactancia materna exclusiva.

Objetivo: Resaltar la importancia de la administración de la vitamina K al nacimiento como medida preventiva de la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

Material y métodos: Revisión de la literatura basada en un caso clínico.

Resultados: Lactante de 1 mes, gestación controlada, parto a término en domicilio, no administración de profilaxis con vitamina K. Ingresa por vómitos y deposiciones dispépticas, alternando episodios de irritabilidad con hipotonía. La ecografía abdominal muestra signos de colitis. A las pocas horas, presenta desviación ocular, hiperextensión troncular y rigidez nuchal, con irritabilidad. Se realiza TC craneal urgente donde objetivan hemorragia intraventricular con dilatación ventricular asociada ([Figs. 1 y 2](#), ver página siguiente). En la analítica sanguínea destaca anemia (8,3 g/dl) y coagulopatía grave (TP 6 %, ratio de TP 11, ratio de TTPa 2,85). Precisa neurocirugía urgente con colocación de drenaje ventricular externo. Previa intervención se administra transfusión de hematíes, vitamina K endovenosa, áci-



Fig. 1.



Fig. 2.

do tranexámico y complejo protrombínico. Normalización de la coagulación en controles seriados, con factores de coagulación XIII y VIII normales. Se realiza angiografía por resonancia magnética, sin identificar lesiones cerebrales subyacentes. Se orienta

como una EHRN secundaria a coagulopatía adquirida por déficit de vitamina K en una lactante que no recibió profilaxis neonatal. Como complicaciones, presenta una epilepsia de difícil manejo (requiere 3 fármacos antiepilépticos) y un SIADH.

Conclusiones: La incidencia de EHRN en recién nacidos sin profilaxis es de 0,25-1,7 %. La profilaxis previene la incidencia de EHRN en sus presentaciones clásicas y tardías con una incidencia en la actualidad de < 0,2 / 100 000 recién nacidos vivos. En los últimos años el número de padres que rechazan la administración de vitamina K al nacimiento ha aumentado. Considerando que la hemorragia intracraneal es el sangrado más frecuente en los casos de EHRN tardía, que genera una mortalidad entre 14 a 25 % y trastornos en el neurodesarrollo en 40 a 67 % de los casos, el rechazo parental a la profilaxis con vitamina K podría considerarse un problema grave de salud pública.

PO-478. Stent iliaco en paciente con HA leve y enfermedad arterial periférica: experiencia de un centro

Manuel R. López, Raquel Iglesias Varela, Óscar Domínguez Muñiz, Elsa López Ansoar, Carmen Albo López

Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra

Introducción: Los pacientes hemofílicos están envejeciendo, aumentando el número de pacientes de al menos 45 años. Entre hombres sin coagulopatía, en EUA, la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad. Aunque se consideró que la hemofilia ejercía un efecto protector frente a la ECV, los datos parecen mostrar que, frente a hombres sin coagulopatía, los hemofílicos presentan similar frecuencia de factores de riesgo de ECV (FRCV) que pudiera ser porque el daño endotelial, primera fase de la aterogénesis, generalmente se desencadena por enfermedades como HTA, dislipidemia y diabetes que pueden no estar influenciadas o alteradas por el nivel de factores de coagulación

Objetivo: Presentamos un paciente con HA leve (FVIII:C 22 %) sometido a una cirugía endovascular por enfermedad arterial periférica avanzada. Hasta la misma, el paciente fue seguido conforme el algoritmo propuesto por Fogarty Patrick F, et al. (An algorithmic approach to peripheral artery disease in hemophilia: extrapolation of management principles from noncoagulopathic patients. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2012; 23:23-9).

Caso clínico: Varón, 77 años, HA leve (FVIII:C 22 %, F8 cromogénico 18 %) sin inhibidor (27/3/2023; < 0,4 uBT) en tratamiento a demanda y respondedor a DDAVP. Portador de mutación F8 (NM_000132.3): c.1372 C>T, p. (Arg458Cys). Presenta isquemia arterial periférica de MII, G IIB, antiagregado con adiro y cilostazol. Otros FRCV: HTA a tto y obesidad. AP de Ca Vejiga (RTU, 2018) y prótesis total de cadera (2019), con recurso a rCFVIII standard (Morotocog Alfa®). Dado que presenta estenosis crítica a nivel de porción distal de iliaca común, con oclusión corta en iliaca externa y femoral superficial ocluida (angio RMN Enero/23), se decide revascularización con stent AIE MII (Viabahn 8,5 cm), para lo que 30 minutos antes de la inducción

anestésica, se infunde Efmoroctocog Alfa® (Elocta®, Lab. Sobi) (aprox 40-45 UI/kg) y bolo de HNF (1000 UI), con acceso por femoral común. Cirugía sin incidencias. En postoperatorio, 12 horas después de la 1.ª administración, inicia Elocta® (20 UI/kg, día) (2 días), luego 15 UI/Kg (2 días), con profilaxis antitrombótica (Enoxaparina sódica 40 mg/día y MECG hasta rodilla), siendo alta al 4.º día, completando el tratamiento con Elocta® en hospital de día cada 48 h, 2 dosis (consumo total de factor: 12 000 UI). En todo momento se mantiene antiagregación simple (ADIRO), suspendiendo la profilaxis antitrombótica a día +7. No fue necesario transfusión de CH ni otros hemoderivados.

Discusión: La aterosclerosis de arterias ilíacas y MMII es un marcador de aterosclerosis sistémica y riesgo isquémico y comparte FR similares con otras ECV siendo fundamental el control de estos en nuestros hemofílicos, ya que su coagulopatía no les protege de la misma. Cuando es necesaria la terapia de revascularización, generalmente se reserva, entre otros, para pacientes que, como el nuestro, presentan claudicación que interfiere en el estilo de vida y que no responde a la terapia médica y si se trata de enfermedad ilíaca aislada, el *stent* puede ser el método preferido por durabilidad y bajas tasas de reestenosis y complicaciones. En el caso de los pacientes hemofílicos, la técnica parece segura, desde que sea efectuada por un equipo experto y con adecuada terapia de reposición, en nuestro caso con recurso a Elocta®, rFVIII de vida media extendida, que ha demostrado excelente eficacia hemostática, con consumo reducido de unidades así como de infusiones.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MARCADORES

PO-479. Depósito de C5B-9 sobre células endoteliales en cultivo en pacientes con MAT de diferente etiología

Julia Martínez-Sánchez, Elena Guillén-Olmos, Víctor Escudero, Marta Martínez, Luis F. Quintana, Patricia Molina, Álex Ramos, Marta Palomo, Miquel Blasco, Maribel Díaz-Ricart

Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

Introducción: La microangiopatía trombótica (MAT) se puede presentar asociada a múltiples entidades en las que existe un mecanismo patogénico común: la afectación del endotelio por causas distintas, siendo la desregulación del sistema complemento una de ellas. El diagnóstico diferencial de la MAT supone un desafío debido a la presentación clínica variable, la superposición etiológica y la ausencia de biomarcadores específicos, por lo que la evaluación del complemento puede ser una herramienta útil para mejorar el manejo de estos pacientes.

Objetivo: Evaluar la fase terminal del complemento mediante el análisis del depósito de C5b-9 (dC5b-9) sobre células endoteliales en cultivo (CEC) en muestras de pacientes con diagnóstico de MAT de diferente etiología.

Métodos: Estudio descriptivo en el que se evaluaron muestras de pacientes con diagnóstico de MAT obtenidas entre junio de 2021 y abril de 2023. El dC5b-9 se obtuvo tras exponer las CEC al plasma de los pacientes, analizando, mediante inmunofluorescencia, el porcentaje de área cubierta con respecto al área total analizada. Se consideró significativo un incremento $\geq 2x$.

Resultados: Se incluyeron un total de 120 muestras (95 pacientes, 51 [53,7 %] hombres, edad media 49 ± 15 años), y en 58 (48,3 %) se obtuvo un resultado positivo (dC5b-9 $\geq 2x$). De estos, 40 (69,0 %) presentaron afectación de la función renal al diagnóstico en grado variable: 6 (10,3 %) AKI-1, 7 (12,1 %) AKI-2, 17 (29,3 %) AKI-3 y 10 (10,7 %) precisaron diálisis. Respecto a la evolución de la función renal, 33 (56,9 %) pacientes presentaron remisión completa, 9 (15,5 %) remisión parcial, 2 (3,4 %) iniciaron programa crónico de diálisis y 6 (10,3 %) fallecieron.

Conclusiones: Nuestra serie demuestra que la MAT es una patología frecuente con elevada morbimortalidad. El análisis del dC5b-9 sobre CEC podría ser un biomarcador útil, permitiendo diferenciar aquellos casos en los que exista una sobreactivación del complemento y, con ello, individualizar el tratamiento y seguimiento de estos pacientes. Fuera del síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), dicha sobreactivación se observó principalmente en MAT asociada a causas hematológicas, fármacos e infecciones.

Fuentes de financiación: PI19/00888 (Instituto de Salud Carlos III, ISCIII, cofinanciado por la Unión Europea); Ayuda (grant) 2021-SGR-01118, Agencia de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), Generalitat de Catalunya; 202026-10, Fundació Marató de TV3.

PO-480. Disfunción endotelial y desregulación del complemento en fetos de madres con preeclampsia

Álex Ramos¹; Youssef Lina²; Patricia Molina³; Júlia Martínez-Sánchez³; Ana Belén Moreno-Castaño³; Enric Carreras⁴; Ginés Escolar³; Eduard Gratacós⁵; Fátima Crispí²; Maribel Díaz-Ricart³; Marta Palomo³

¹Fundació Hospital Clínic. Barcelona. ²Hospital Clínic-Maternitat. Barcelona.

³Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. ⁴Fundación Josep Carreras. Barcelona.

⁵Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer IDIBAPS. Barcelona

Introducción: La preeclampsia (PE) es un síndrome del embarazo con una incidencia entorno al 5-10 % caracterizado por presión arterial elevada y proteinuria que puede comprometer la salud tanto de la madre como del feto. Otra complicación con una incidencia similar es la restricción del crecimiento fetal (FGR, por sus siglas en inglés) en la que el feto se encuentra con un peso menor al percentil 10. Estudios previos sugieren que la PE está asociada a daño endotelial y desregulación del complemento en madres, sin embargo, no hay datos sobre fetos.

Objetivos: Evaluar el daño endotelial y la función del sistema del complemento en fetos de embarazos con PE y en fetos FGR.

Métodos: Se analizaron los niveles solubles de sTNFR1, sVCAM-1, sICAM-1, sVWF y sC5b-9 en un modelo *ex vivo* en muestras de fetos sanos ($n = 38$), FGR ($n = 10$) y PE ($n = 33$) mediante ELISA. En el modelo *in vitro*, se evaluaron ROS, eNOS, VWF, VCAM-1, ICAM-1, VE-cadherina y depósito de C5b-9 (dC5b-9) en células endoteliales (CEs) en cultivo expuestas a suero fetal.

Resultados: Los niveles solubles de TNFR1, VCAM-1 e ICAM-1 fueron más altos en los fetos FGR y PE que en los controles ($p < 0,01$). No se observaron diferencias respecto a VWF. Las CEs expuestas a suero de FGR y PE mostraron una expresión incrementada de VCAM-1, ICAM-1, VWF y mayor producción de ROS ($p < 0,01$). Además, la expresión de VWF fue significativamente mayor en las CEs expuestas a PE que a los sueros FGR ($p < 0,01$). La deposición de C5b-9 inducido por plasma FGR y PE en ECs fue menor que en los controles ($p < 0,01$).

Conclusión: Los fetos de madres con FGR y PE presentan daño endotelial respecto a fetos de embarazos sanos. Además, aunque los niveles solubles de complemento son equivalentes en los tres grupos a nivel funcional los fetos PE no presentan actividad.

Financiación: Fundació La Marató de TV3 (202026-10), con el apoyo del Departament de Recerca i Universitat de la Generalitat de Catalunya. Codi oficial 2021-SGR-01118.

PO-481. Papel de las vesículas extracelulares circulantes y las trampas extracelulares de neutrófilos en el daño endotelial en mujeres embarazadas con preeclampsia

Álex Ramos¹; Youssef Lina²; Patricia Molina³; Júlía Martínez-Sánchez²; Sergi Torramade-Moix¹; Enric Carreras⁴; Ginés Escolar³; Fátima Crispí²; Maribel Díaz-Ricart²; Marta Palomo³

¹Fundació Hospital Clínic. Barcelona. ²Hospital Clínic-Maternitat. Barcelona.

³Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. ⁴Fundación Josep Carreras. Barcelona

Introducción: La preeclampsia (PE) es una patología del embarazo caracterizada por hipertensión, proteinuria, disfunción endotelial y disregulación del complemento. Las vesículas extracelulares derivadas de la placenta (pdEV), necesarias en la comunicación materno-fetal, podrían contribuir a la patogénesis de la PE. Además, las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) desempeñan un papel patogénico en otras patologías mediadas por el complemento y su contribución a la PE sigue sin explorarse.

Objetivo: Estudiar la contribución de pdEVs y NETs en la disfunción endotelial asociada a PE.

Métodos: Muestras de suero de 8 mujeres embarazadas con PE y 6 mujeres embarazadas sanas fueron agrupadas en 3 *pool* de PE y 1 *pool* control. Las PdEVs se aislaron del suero mediante centrifugación diferencial. Las NETs se obtuvieron a partir de la incubación de neutrófilos, preactivados de donantes sanos, con sueros PE y control. Para evaluar el daño endotelial, células endoteliales en cultivo fueron incubadas (48 h) con suero PE o de

control en presencia o ausencia de pdEVs (*depleted*) o NETs y se evaluaron cambios en la expresión de VCAM-1, ICAM-1, VWF y en la producción de ROS. Los resultados se expresaron como incremento respecto al control.

Resultados: VCAM-1, VWF y ROS fueron significativamente más altos en las células expuestas a los sueros de PE frente a los sueros control (Incremento de 5,4, 3 y 1,3, respectivamente, $p < 0,05$). VCAM-1, VWF y ROS fueron significativamente más bajos en los sueros PE sin pdEVs en comparación con los sueros con PE (incremento de 5,0 vs. 0,7 para VCAM-1; 4,3 vs. 2,8 para VWF y 1,3 Vs. 1,2 para ROS, $p < 0,05$). La exposición a los sueros control suplementados con pdEV de PE aumentó significativamente VCAM-1, VWF y ROS respecto al control (Incremento de 3,9, 4,1 y 1,4, respectivamente, $p < 0,05$) (Fig. 1, ver página siguiente). Las células incubadas con NETs de mujeres con PE mostraron un aumento significativo de la expresión de VCAM-1, ICAM-1 y ROS en comparación con las NETs control (Incremento de 3,5, 1,2 y 2, respectivamente, $p < 0,05$).

Conclusión: Ambos componentes circulantes, pdEVs y NETs, son potencialmente patógenos en el daño endotelial asociado a la PE, desencadenando un estado oxidativo, protrombótico y proinflamatorio.

Financiación: Fundació La Marató de TV3 (202026-10), con el apoyo del Departament de Recerca i Universitat de la Generalitat de Catalunya. Codi oficial 2021-SGR-01118.

PO-482. Micropartículas procoagulantes circulantes en mujeres con infertilidad y endometriosis

Dolors Tàssies¹; Pilar Carrillo²; M. Angels Martínez-Zamora²; Helena Castillo²; Meritxell Gracia²; Lara Quintas²; Francisco Carmona²; Juan Carlos Reverter¹

¹Servicio Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

²Servicio de Ginecología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

Introducción: Existe un interés creciente por el estudio de la hemostasia y su relación con la inflamación y la remodelación tisular como nuevos mecanismos patogénicos en la endometriosis. Se ha sugerido que las pacientes con endometriosis, podrían presentar un estado de hipercoagulabilidad con aumento de los niveles de marcadores proinflamatorios y procoagulantes, tales como las micropartículas circulantes (cMP). El papel que las cMP pueden desempeñar como marcador de inflamación en estas pacientes y su potencial relación con los problemas de infertilidad que presentan es poco conocido. El objetivo del presente estudio es investigar los niveles de cMP en pacientes con endometriosis e infertilidad.

Métodos: Estudio piloto prospectivo caso-control de tres brazos diseñado para evaluar los niveles de cMP en pacientes con endometriosis e infertilidad (grupo 1) en comparación con pacientes con endometriosis fértiles (grupo 2) y pacientes control (sin endometriosis y fértiles) (grupo 3). **Criterios de inclusión:** Mujeres de 18 a 40 años con diagnóstico de endometriosis que no habían recibido tratamiento hormonal en el último año para los

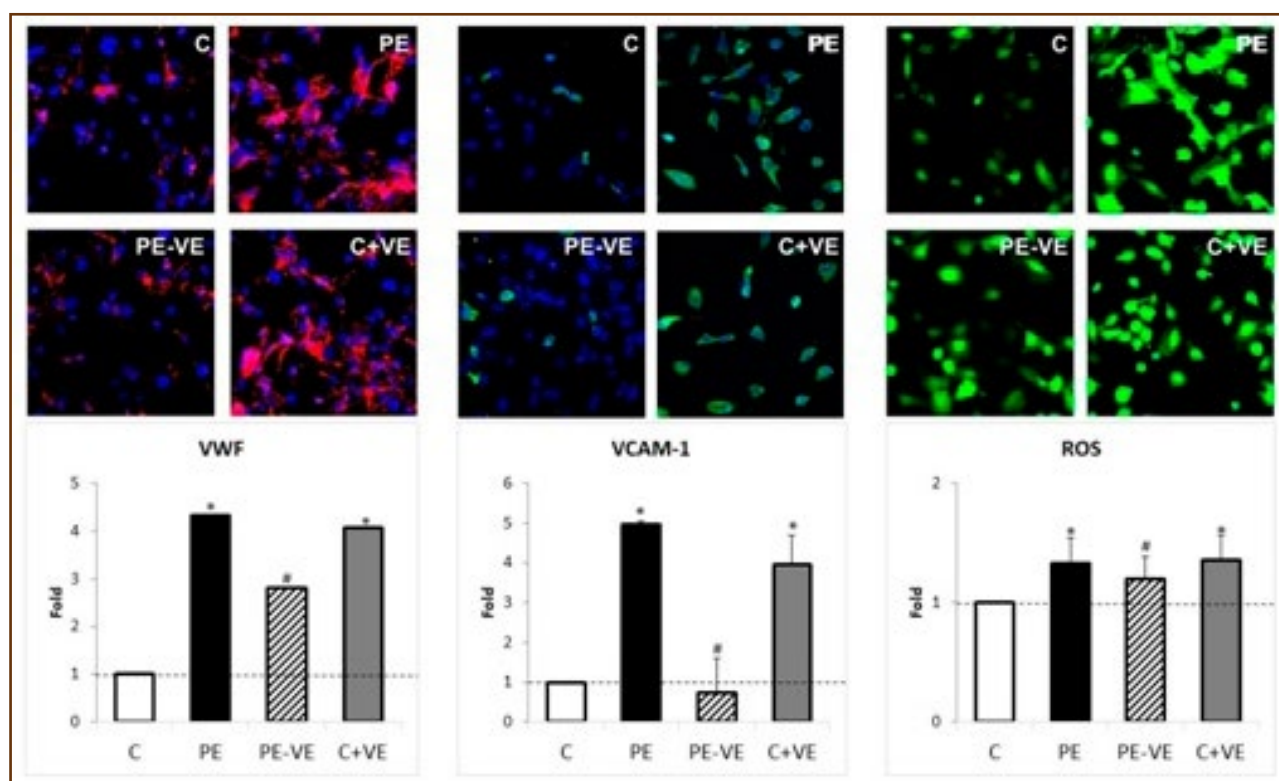


Fig. 1. La exposición de células endoteliales a pEdVs aumenta la expresión de marcadores de disfunción endotelial. Los resultados se expresaron como el incremento frente al control. Las barras verticales indican la desviación estándar. * $p < 0,05$ frente al control, # $p < 0,05$ frente a PE.

grupos 1 y 2. Pacientes del grupo 1 habían buscado embarazo durante más de 12 meses sin éxito y las pacientes de los grupos 2 y 3 habían tenido un embarazo natural a término. Para evaluar las cMP, se utilizó un ensayo funcional que mide la actividad procoagulante de las cMP que expresan fosfatidilserina (PS) capturadas mediante anexina-V (Zymuphen MP-Activity, Hyphen BioMed, Neuville, Francia). Se utilizan calibradores con cantidades conocidas de PS para obtener una curva estándar, y los resultados se expresan en nanomoles (nM) de PS.

Resultados: Se analizaron en total 70 pacientes: 16 en el grupo 1, 28 en el grupo 2 y 26 en el grupo 3. Los niveles de cMP fueron superiores en el grupo de pacientes con endometriosis que padecían infertilidad (grupo 1), seguidas de las pacientes con endometriosis fértiles (grupo 2), y resultaron inferiores en el grupo control (grupo 3) (31,5 nM, 29,01 nM y 19,04 nM respectivamente). No hubo diferencias significativas entre las pacientes con endometriosis en función de su estado de fertilidad ($p = 1$). Sin embargo, se observó una diferencia significativa en los niveles de cMPs entre las pacientes con endometriosis e infertilidad en comparación con el grupo de control ($p = 0,03$), mientras que esta diferencia no se observó al comparar las pacientes con endometriosis fértiles con el grupo de control ($p = 0,70$).

Conclusión: Los resultados de nuestro estudio muestran niveles más elevados de cMP en las pacientes con endometriosis e infertilidad, lo que puede reflejar un mayor estado inflamatorio crónico y/o procoagulante en estas pacientes.

PO-483. Niveles de DNA extracelular circulante en pacientes con endometriosis profunda con y sin adenomiosis e influencia del tratamiento hormonal

Dolors Tàssies¹; Pilar Carrillo²; M. Angels Martínez-Zamora²; Helena Castillo²; Meritxell Gracia²; Lara Quintas²; Francisco Carmona²; Juan Carlos Reverter¹

Servicios de ¹Hemoterapia y Hemostasia, y ²Ginecología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

Introducción: La endometriosis está causada por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, que induce una reacción inflamatoria crónica y que coexiste con adenomiosis (presencia de tejido endometrial en el miometrio) en el 30 % de los casos. Existe un interés creciente por el estudio de nuevos mecanismos patogénicos de la endometriosis relacionados con la inflamación y la remodelación tisular. Un nuevo biomarcador propuesto para el estado de inflamación relacionado con la endometriosis son las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Los niveles de DNA extracelular circulante (cell-free DNA, cfDNA) constituyen un marcador indirecto de formación de NETs. Las opciones terapéuticas actuales para la endometriosis se basan en tratamientos hormonales. Sin embargo, el efecto que los anticonceptivos orales combinados (AOC) pueden tener sobre la inflamación y los niveles de cfDNA en estas pacientes se desco-

noce. El objetivo del presente estudio es evaluar los niveles de cfDNA en pacientes con endometriosis profunda (EP) con y sin adenomiosis asociada, y el efecto del tratamiento con AOC.

Métodos: Criterios de inclusión: Mujeres de 18- 40 años con un IMC < 30 kg/m² y diagnóstico de EP con o sin adenomiosis. El cfDNA se cuantificó en plasma utilizando el kit Quant-iT PicoGreen dsDNA (Molecular Probes) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La fluorescencia se midió en un Fluoroskan Ascent (Thermo Fisher Scientific). Los resultados se expresan en ng/mL de DNA.

Resultados: Se analizaron en total 50 pacientes: 31 con EP aislada, y 19 con EP y adenomiosis. Recibían tratamiento con AOC 15 de las 31 pacientes con EP y 12 de las 19 pacientes con EP y adenomiosis. Las pacientes con EP y adenomiosis tuvieron niveles de cfDNA significativamente más altos que las pacientes con solo EP (156,5 ± 38,5 ng/mL vs. 114,5 ± 22,3 ng/mL, $p = 0,003$). En las pacientes con EP sola, se observaron niveles más altos de cfDNA en el grupo que recibía AOC comparado con el grupo sin tratamiento hormonal (133,2 ± 29,9 ng/mL vs 114,5 ± 22,3 ng/mL, $p = 0,002$). En el grupo de pacientes con EP y adenomiosis, no hubo diferencias entre las que recibieron o no AOC (156,5 ± 38,5 ng/mL vs 133,6 ± 22,3 ng/mL, $p > 0,05$). Tampoco entre las pacientes que recibieron AOC en el grupo de EP y el de EP y adenomiosis (133,2 ± 29,9 ng/mL vs 133,6 ± 22,3 ng/mL, $p > 0,05$).

Conclusiones:

1. Los resultados de nuestro estudio muestran mayores niveles de cfDNA en pacientes con EP y adenomiosis comparado con pacientes con solo EP, lo que sugiere un mayor estado inflamatorio en la EP asociada a adenomiosis.
2. Aunque los resultados pueden sugerir un posible impacto del tratamiento con AOC en los niveles de cfDNA, esta circunstancia no puede determinarse a partir de los datos obtenidos y deberá ser establecida en futuros estudios.

PO-484. Guía digital interactiva de autoinmunidad en Hematología

Marcos Torchia Esteban¹; Óscar Cabrera Marante²; Fernando Lozano Morilla¹; Mario Sánchez Tornero³; Daniel Arroyo Sánchez²; Xavier Gutiérrez López De Ocarina⁴; Buenaventura Buendía Ureña⁴; Pedro Gómez Arias⁵; Tomás Almorza Hidalgo²; Rafael Rodríguez Moncada⁵; Alejandro Segura Tudela²; Jorge Álvarez Troncoso³; Cristina Castillo Maza²; Lucía Jorge Huerta²; Elizabeth Canllavi Fiel²; Celine Galleani²; Beatriz Moya Camacho²; Ignacio Gómez García⁵; Pedro Pablo Pablo Ortúñez¹; Andrea Poveda García¹; Ángela Heredia Cano¹; Sandra María Gómez Espejo⁶

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ²Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ³Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁴Hospital Universitario Araba. Gasteiz. ⁵Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁶Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga

Los descubrimientos sobre autoinmunidad y anticuerpos crecen exponencialmente, sin embargo, la realidad es que los pacientes apenas se benefician de dichos avances porque la información no se traslada adecuadamente del artículo científico al clínico.

Existen múltiples fuentes sobre enfermedades autoinmunes, pero estas no tratan información sobre autoanticuerpos y si lo hacen es de forma tangencial y no integrada. Dado que no se testa lo que no se conoce, los clínicos no solicitan determinados estudios de anticuerpos por ignorancia de la existencia de estos o por no saber interpretar sus resultados, lo que redundo en infradiagnósticos o diagnósticos tardíos de los distintos síndromes autoinmunes.

Por otro lado los facultativos del laboratorio de autoinmunidad no suelen estar familiarizados con los cuadros clínicos con los que se relacionan los autoanticuerpos que determinan, más allá de la curiosidad científica, es preciso poder acceder fácilmente a esa información clínica para saber valorar adecuadamente el estudio, ampliar o descartar pruebas, asesorar al clínico, conocer, actualizar y priorizar la cartera de servicios.

En definitiva, nos encontramos en una situación en la que tanto facultativos clínicos o básicos fallan en conocer autoanticuerpos y síndromes que son viejos conocidos, a la par que los nuevos descubrimientos crecen exponencialmente quedan sepultados en un exceso de información resultando inaccesibles al clínico por la limitación de tiempo.

Guía digital interactiva de enfermedades autoinmunes en formato web y app, con el foco en los autoanticuerpos, cuyo principal objetivo es desmarañar el valor clínico de estos haciendo la consulta de información específica, fácil y ágil, sin necesidad de buscar entre artículos y libros, cuya principal utilidad es asesorar al clínico sobre qué autoanticuerpos testar ante un cuadro concreto y cómo interpretar los resultados, con el fin último de brindar una mejor asistencia al paciente.

La guía consta de tres secciones (autoanticuerpos, enfermedades autoinmunes, signos y síntomas), la información aparece resumida y esquematizada (tipo fichas técnicas), e integrada (todos los elementos enlazados entre sí con su contenido relacionado (www.immunoreference.com)).

- El conocimiento en autoinmunidad está en constante expansión, es necesario una plataforma para canalizar ese crecimiento de manera sistematizada y efectiva.
- Un enfoque colaborativo, puede ser una manera efectiva de mantener la plataforma actualizada. Esta plataforma puede contribuir a guiar las decisiones clínicas, optimizar las pruebas de autoanticuerpos y ayudar a interpretar correctamente sus resultados.

PO-485. Valor de marcadores tromboinflamatorios en el pronóstico de evento cardiovascular en supervivientes de neumonía adquirida en la comunidad

L. Zapata Martínez¹; J. García-Flores²; A. M. de los Reyes García¹; P. J. Guijarro-Carrillo¹; S. Águila¹; N. García-Barberá¹; P. González-Jiménez²; R. Méndez-Ocaña³; R. Menéndez²; N. Mengot Ruiz²; S. Carrillo Tornel¹; C. Pérez Sánchez²; M. L. Lozano; C. Martínez¹; R. González-Conejero¹

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

Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. Murcia. ²Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia. ³Servicio de Neumología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁴Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Córdoba

Introducción: Se ha demostrado que alrededor de un 15-20 % de los pacientes que contraen neumonía adquirida en la comunidad (NAC) desarrollan eventos cardiovasculares (ECV). Varios estudios sugieren que los ECV tras la NAC son independientes a los antecedentes de ECV en la historia clínica. Tras la NAC persiste inflamación, disfunción endotelial y un mayor estrés oxidativo entre otros procesos que pueden favorecer un entorno propicio para el desarrollo de inmunotrombosis.

Objetivo: Analizar el valor pronóstico de marcadores de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y de proteínas plasmáticas en pacientes con ECV que han superado una neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

Métodos: Se recogieron muestras de plasma en el momento agudo de NAC (1-3 días de ingreso) de una cohorte de 259 pacientes con información clínica disponible. Adicionalmente se recogió plasma de 14 donantes de sangre como control. Se seleccionaron 38 pacientes con ECV (síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, arritmia, ictus y/o accidente isquémico transitorio) a los 30 días de hospitalización (P+ECV) y 38 pacientes sin ECV (P-ECV) en 4 años de seguimiento, ajustados por edad, sexo y pronóstico (grupo escala FINE). Se analizaron NET en plasma (cfDNA; Sytox y complejos H3cit/DNA; ELISA) y la capacidad de éste de generar NET en neutrófilos sanos (H3cit/DNA). Además, se cuantificaron proteínas plasmáticas mediante *proximity extension assay* (PEA).

Resultados: En el estudio caso/control, se observó una tendencia a mayores niveles de H3cit/DNA (definidos como OD > 0,2, valor de la población sana) en P+ECV que en P-ECV ($p = 0,102$). De forma similar, la capacidad de estimular la formación de NET fue ligeramente mayor en plasmas de P+ECV que en P-ECV ($p = 0,100$). Finalmente, se encontraron diferencias significativas en los niveles de dos proteínas plasmáticas entre P+ECV y P-ECV (ambas $p < 0,01$) que además no correlacionaron entre sí. Al analizar ambos marcadores en conjunto, se observó que 13 pacientes P+ECV respecto a 7 pacientes P-ECV presentaron niveles elevados de ambas de manera estadísticamente significativa ($p = 0,002$).

Conclusiones: En la búsqueda de factores pronósticos de ECV tras una NAC, los marcadores de NET no fueron concluyentes, aunque su estudio en una cohorte más amplia ayudaría a confirmar este resultado. Sin embargo, dos proteínas plasmáticas tuvieron un potencial valor pronóstico independiente, por lo que su determinación conjunta podría mejorar la predicción de ECV tras una NAC, anticipando la toma de decisiones clínicas.

PO-486. El genotipo rs2431697 de miR-146a condiciona un contexto tromboinflamatorio que se asocia con aterosclerosis en pacientes con artritis reumatoide

L. Reguilón Gallego¹; J. Humberto Gómez²; S. Aguila¹; E. Saiz³; M. Pina³; L. Zapata¹; S. Carrillo¹; N. García Barberá¹; P. J. Guijarro

Carrillo¹; A. M. de los Reyes García¹; I. Hervés⁴; J. Plasencia⁴; M. Herranz³; C. López Pedrera⁵; M. Luisa Lozano¹; Constantino Martínez; Rocío Conejero-Hilla¹

¹Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Grupo de Hematología y Oncología Médica Clínico-Experimental (Área 1). IMIB-Arrixaca. Murcia. ²Departamento de Epidemiología. Consejería de Salud de la Región de Murcia. Murcia. ³Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ⁴Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ⁵UGC de Reumatología. IMIBIC. Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. Córdoba

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune que condiciona comorbilidades tales como la enfermedad cardiovascular (ECV), en un contexto de inmunotrombosis. Nuestro grupo y otros han descrito que las NET tienen un papel en la fisiopatología de la AR. Además, hemos demostrado que el genotipo rs2431697 de miR-146a (el alelo T disminuye un 50 % los niveles de este miRNA), un regulador negativo de la vía NF- κ B, se asocia: (i) a mayor NETosis en condiciones patológicas y (ii) a un mayor riesgo de ECV en pacientes con fibrilación auricular, Síndrome coronario agudo o sepsis.

Objetivos: Explorar la relación entre el genotipo rs2431697, NETosis y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con AR.

Métodos: Recogimos plasma y DNA de pacientes consecutivos diagnosticados de AR, así como variables clínicas en el momento de recogida de la muestra y muestras de voluntarios sanos. Genotipamos rs2431697 con sondas TaqMan y evaluamos en plasma las NET cuantificando DNA libre (cfDNA: SYTOX Green) y los complejos histona H3 citrulinada (citH3)/DNA: ELISA). Evaluamos la presencia de placas de ateroma y la medida del grosor de la íntima carotídea (GIMC) mediante ultrasonografía Doppler. Clasificamos los GIMC teniendo en cuenta el valor del grosor máximo patológico.

Resultados: Reclutamos un total de 359 AR de dos centros (Murcia y Córdoba) y 330 donantes sanos. La distribución del genotipo rs2431697 fue similar entre pacientes y controles ($p = 0,786$). El genotipo TT fue más frecuente en AR con biológicos ($p = 0,05$). Los marcadores de NET en plasma fueron también mayores en pacientes portadores del alelo T que en el resto (sin diferencias estadísticamente significativas). El estudio de GIMC se realizó en 75 controles (edad media $50,9 \pm 12,3$, mujeres 44,0 %, HTA 44,0 %, DM 44,0 %, dislipemia 44,0 %, tabaquismo 44,0 %, IMC ≥ 25 : 64 %) y 54 AR (edad media $53,9 \pm 11,9$, mujeres 66,7 %, HTA 22,2 %, DM 11,1 %, dislipemia 48,2 %, tabaquismo 24,1 %, IMC ≥ 25 : 66,0 %). Resultaron GIMC patológicos el 45,3 % de los controles y el 85,2 % de AR ($p < 0,001$). Para analizar la relación del rs2431697 con la GIMC realizamos un análisis de tendencia lineal: el modelo que considera rs2431697, sexo, edad y el genotipo TT condicionó significativamente la GIMC patológica en AR ($p = 0,043$); el modelo que consideró genotipo, edad, sexo, hipertensión, fumador y dislipemia, mostró una tendencia similar ($p = 0,067$). Finalmente, analizamos la relación NET/GIMC encontrando niveles de ambos marcadores de NET significativamente elevados ($p < 0,01$) en las AR con GIMC patológica vs no patológica.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que los pacientes con genotipo TT tienen peor evolución, ya que requieren en mayor porcentaje tratamientos biológicos. Fisiopatológicamente, nuestros resultados sugieren que la AR desarrolla un mayor grado de tromboinflamación en los pacientes TT. A su vez, en estos pacientes este entorno inflamatorio favorecería el desarrollo de aterosclerosis. Por tanto, nuestros resultados sugieren que en AR, el genotipo rs2431697 de miR-146a influye tanto en el curso clínico como en las comorbilidades trombóticas asociadas a la enfermedad.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Fondo Europeo de Desarrollo Regional “Investing in your future” (PI20/00136) (CP21/00053:SA) (PFIS18/0045: AMR-G) (FI21/00065: LZ-M), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Fundación Séneca 22104/PI/22.

PO-487. Evaluación del test de generación de trombina en mujeres con abortos de repetición

Carlos Aguilar Franco; María Teresa Iglesias Vizcarra; María Alonso Ontañón

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Santa Bárbara. Soria

Introducción: El papel que los trastornos trombofílicos (más allá del síndrome antifosfolípido) y las terapias antitrombóticas juegan en la génesis y tratamiento respectivamente de los abortos de repetición es controvertido. Hemos analizado los resultados obtenidos en el test de generación de trombina (TGT) en mujeres con esta complicación obstétrica.

Métodos: Hemos incluido en nuestro estudio a mujeres de las siguientes características: edad > 18 años, haber sufrido 2 o más abortos en el primer trimestre de gestación, no embarazadas en el momento del estudio y cuyo resultado del estudio de trombofilia fue normal. A todas ellas se les realizó un estudio de TGT totalmente automatizado empleando el analizador ST Genesis® (Diagnostica Stago, Francia) y el reactivo Thromboscreen (STG-TS; Diagnostica Stago, Francia). Para ello se emplearon muestras de plasma citratado (0.129M 3.8 %) sometidas a un doble proceso de centrifugación (2500 g durante 15 minutos) con el fin de obtener plasma pobre en plaquetas. Los resultados del STG-TS se compararon con los obtenidos en una serie de mujeres sanas, no gestantes, sin antecedentes trombóticos y no sometidas a tratamiento anticoagulante, antiagregante ni anticonceptivo de tipo hormonal.

Resultados: Se incluyeron en nuestro estudio un total de 23 mujeres con abortos de repetición y 25 muestras control de las características descritas. La mediana de abortos sufridos por las mujeres estudiadas fue de 2 (rango 2-4). La **tabla 1** muestra los resultados obtenidos para en ambos grupos para los distintos parámetros analizados en el TGT. En general, no se obtuvieron diferencias significativas entre los resultados obtenidos para los distintos parámetros analizadas en el TGT (ya fuese absolutos o normalizados) en ambos grupos (**Tabla 1**). Únicamente la inhibición de la generación de trombina (ETP) en presencia de trombomodulina

Tabla 1. Comparación entre los valores de los distintos parámetros del TGT en controles y mujeres con abortos de repetición

Parámetro	Controles	Abortos	p
Edad	43.1	34.1	0.01
Lag time (min)	2.17 (IC 95% 2.0-2.3)	2.15 (IC 95% 2.0-2.2)	0.86
Lag time ratio	1.07 (IC 95% 1.0-1.1)	1.04 (IC 95% 0.96-1.0)	0.51
TTP (min)	4.84 (IC 95% 4.5-5.1)	4.73 (IC 95% 4.4-5.0)	0.74
TTP ratio	1.1 (IC 95% 1.0-1.2)	1.1 (IC 95% 1.0-1.2)	0.52
ETP (nm.min)	1219 (IC 95% 1149-1250)	1307 (IC 95% 1221-1394)	0.09
ETP ratio (%)	97.3 (IC 95% 91.3-103.3)	100.1 (IC 95% 92.6-107.5)	0.63
Peak height (nM)	213.9 (IC 95% 194.5-233.3)	239.2 (IC 95% 210.1-268.2)	0.28
Peak height ratio (%)	98.2 (IC 95% 89.9-103.6)	109.4 (IC 95% 95.8-122.9)	0.24
Velocity index (nM.min)	115.9 (IC 95% 94.8-137.0)	145.0 (IC 95% 105.8-184.3)	0.32
Velocity index (%)	96.09 (IC 95% 94.8-137)	124.7 (IC 95% 67.3-162.0)	0.20
% Inhibición ETP (TM)	57.3 (IC 95% 50.6-64.0)	45.1 (IC 95% 36.6-53.5)	0.02

TM: trombomodulina.

(ETP %inh-TM) era significativamente inferior en el grupo de mujeres con abortos que, en los controles, si bien en ambos grupos los valores de este parámetro se encontraban dentro de límites normales (media 57.3; \pm 2DE 32.4-82.6). Dentro de nuestra serie se ha encontrado un 26 % (6/23) de mujeres con abortos recurrentes cuya única anomalía en el estudio de TGT era el hallazgo de un ETP %inh-TM por debajo de los valores de normalidad.

Conclusión: Los distintos parámetros incluidos en el TGT en mujeres con abortos de repetición muestran resultados, en general similares a controles sanos. Las mujeres con abortos recurrentes muestran valores de inhibición del TGT (ETP) en presencia de TM inferiores a los controles sanos no justificables por alteraciones conocidas y detectadas en la vía de la proteína C. El significado de este hallazgo o su posible traducción clínica es desconocido, si bien debe confirmarse en series más amplias y tratar de investigar una potencial implicación terapéutica.

Conflictos de interés: honorarios por presentaciones de Diagnostica Stago.

PO-488. Evaluación del test de generación de trombina en pacientes portadores de la mutación G20210A del gen de la protrombina

Carlos Aguilar Franco; María Teresa Iglesias Vizcarra; María Alonso Ontañón

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Santa Bárbara. Soria

Introducción: Se ha descrito un aumento en los niveles plasmáticos de protrombina en sujetos portadores de la mutación G20210A del gen de la protrombina (PT G20210A) como principal causa del aumento del riesgo trombotico que presentan. La experiencia publicada sobre los resultados del test de generación de trombina (TGT) en estos pacientes es escasa y hasta el momento no se han comunicado datos a dicho respecto con el TGT automatizado ST Genesia.

Objetivo: Evaluar los resultados del TGT en pacientes portadores de la mutación PT G20210A.

Métodos: Se han analizado los resultados del TGT obtenidos en individuos portadores heterocigotos de la mutación PTG20210A. Los sujetos estudiados bien habían sufrido algún episodio de ETEV o eran familiares asintomáticos de primer orden de portadores de la mutación. Los resultados obtenidos se compararon con los obtenidos en sujetos sanos de ambos sexos sin antecedentes de ETEV, no sometidos a tratamiento anticoagulante, antiagregante ni anticonceptivo hormonal. Se compararon los resultados del TGT en ambos grupos. También se compararon los resultados de portadores con y sin antecedentes de ETEV. Para la realización del TGT se emplearon muestras de plasma citratado (0.129M 3.8 %) sometidas a un proceso de doble centrifugación (2500 g durante 15 minutos). Las determinaciones se llevaron a cabo por método fluométrico empleando un analizador ST Genesia (Diagnóstica Stago, Francia) y el reactivo Thrombocscreen (STG-TS; Diagnostica Stago, Francia).

Resultados: Se incluyeron el en el estudio un total de 23 sujetos portadores (12 con antecedentes de ETEV/11 asintomáticos) y 42 controles sanos cuyas características se detallan en las [tablas 1 y 2](#). Se aprecia que los portadores de la mutación PTG20210A poseen un incremento en la generación de trombina con respecto a controles sanos de la misma edad, expresada como un aumento en el ETP y en la inhibición de la generación de trombina en presencia de trombomodulina (ETPInh %). Además, no se han apreciado diferencias entre ninguno de los parámetros analizados en el TGT entre individuos con o sin antecedentes de ETEV.

Conclusión: Los resultados de nuestra corta serie concluyen que la mutación PT G20210A se asocia a un aumento en la generación de trombina expresada como un incremento del ETP y una resistencia a la acción anticoagulante de la trombomodulina. Esta última se ha relacionado con un descenso de la actividad anticoagulante de la proteína S independiente de la proteína C activada debido a un aumento de los niveles de protrombina en estos pacientes. Además, no se encontraron diferencias entre los resultados del TGT entre portadores de la mutación que han sufrido algún episodio de ETEV y aquellos asintomáticos, lo cual apunta a que los resultados del TGT en portadores de esta mutación no

Tabla 1. Comparación entre los resultados del TGT en portadores de PTG20210A y controles sanos

Parámetro	Controles	PT G20210A	p
n	42	23	--
Edad	49	45.5	0.41
Sexo (H/M)	17/25	11/12	---
Lag time (min)	2.26 (IC 95% 2.1-2.3)	2.42 (IC 95% 2.2-2.6)	0.08
Lag time ratio	1.1 (IC 95% 1.0-1.1)	1.1 (IC 95% 1.0-1.2)	0.29
TTP (min)	4.9 (IC 95% 4.6-5.1)	5.2 (IC 95% 4.9-5.5)	0.13
TTP ratio	1.2 (IC 95% 1.1-1.3)	1.2 (IC 95% 1.0-1.3)	0.52
ETP (nm.min)	1224 (IC 95% 1166-1283)	1495 (IC 95% 1290-1700)	0.04
ETP ratio (%)	96.7 (IC 95% 91.9-101.4)	115.6 (IC 95% 97.8-133.4)	0.01
Peak height (nM)	218.5 (IC 95% 204-233.1)	253.0 (IC 95% 204.3-301.8)	0.27
Peak height ratio (%)	100.5 (IC 95% 94.0-107.0)	117.2 (IC 95% 91.8-142.6)	0.17
Velocity index (nM.min)	116.8 (IC 95% 101-132.7)	122.1 (IC 95% 87.9-156.2)	0.97
Velocity index (%)	95.9 (IC 95% 81.1-110.7)	121.6 (IC 95% 84.7-158.5)	0.22
% Inhibición ETP (TM)	61.9 (IC 95% 57.2-66.6)	42.4 (IC 95% 31.6-53.2)	0.02

TM: trombomodulina.

Tabla 2. Comparación entre los resultados del TGT en portadores de con y sin ETEV

Parámetro	ETEVE	No ETEVE	p
n	12	11	---
Edad	46.0	41.7	0.49
Sexo (H/M)	8/4	4/7	---
Lag time (min)	2.4 (IC 95% 2.0-2.8)	2.3 (IC 95% 2.1-2.5)	0.94
Lag time ratio	1.2 (IC 95% 1.0-1.3)	1.1 (IC 95% 1.0-1.1)	0.20
TTP (min)	5.2 (IC 95% 4.9-5.5)	5.2 (IC 95% 4.7-5.8)	0.94

Continúa en la página siguiente

Tabla 2 (Cont.). Comparación entre los resultados del TGT en portadores de con y sin ETEV

Parámetro	ETEV	No ETEV	p
TTP ratio	1.2 (IC 95% 1.1-1.3)	1.2 (IC 95% 1.0-1.3)	0.67
ETP (nm.min)	1495 (IC 95% 1150-1840)	1495 (IC 95% 1206-1794)	0.94
ETP ratio (%)	113.5 (IC 95% 83.9-143.1)	117.5 (IC 95% 92.5-142.9)	0.74
Peak height (nM)	262.1 (IC 95% 183-341.3)	244.0 (IC 95% 172.6-315.4)	0.64
Peak height ratio (%)	117.4 (IC 95% 74.1-170.6)	117.1 (IC 95% 82.0-152.0)	0.89
Velocity index (nM.min)	119.6 (IC 95% 70.4-168.9)	124.5 (IC 95% 66.0-181.0)	1.00
Velocity index (%)	130.7 (IC 95% 68.4-192.9)	112.6 (IC 95% 61.8-163.5)	0.64
% Inhibición ETP (TM)	43.8 (IC 95% 28.6-64.3)	38.9 (IC 95% 23.4-53.3)	0.55

TM: trombomodulina; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

permiten ayudar a predecir la probabilidad de que estos individuos sufran un episodio trombótico. Sería necesario estudiar una cohorte mayor para corroborar estos resultados.

Conflicto de intereses: honorarios por presentaciones de Diagnostica Stago.

PO-489. Interferencias cruciales en el control de la anticoagulación (INR capilar) para pacientes con síndrome antifosfolípido trombótico de alto riesgo

Nuria Revilla; Rosa Vidal Laso; Diego Velasco Rodríguez; Inés Martínez Alfonso; Inmaculada Burgos Trillo; Sara Martín Herrero; Carmen López Álvarez; Pilar Llamas

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. IIS-FJD. Madrid

Introducción: Los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) generalmente requieren anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK) después de un evento trombótico. Los reactivos de los test point-of-care (POCT) para monitorización del índice internacional normalizado (INR) pueden influir falsamente en los resultados y dar lugar a ajustes inadecuados en pacientes con SAF.

Objetivo: Investigar si existe una diferencia sistemática entre INR capilar (POCT) y venoso (mediante venopunción) en pacientes con SAF trombótico.

Pacientes y método: a) Estudio retrospectivo de 364 determinaciones mediante INR capilar (CoaguChek, Roche) e INR venoso (HemosIL Recombiplastin 2G, Werfen) de forma paralela, en 94 pacientes con SAF trombótico (criterios de clasificación de Sydney) anticoagulados con AVK (89 acenocumarol, 5 warfarina). Se realizó un mínimo de tres determinaciones INR capilar 2,0-4,5 pareadas simultáneamente con muestra venosa por paciente. Se aceptaron diferencias $<$ o igual 0,5 unidades de INR entre ambas muestras (INR concordante), identificando pacientes con al menos dos mediciones con $>$ 0,5 unidades de INR de diferencia como “INR discordante”; b) estudio prospectivo en 15 pacientes con SAF trombótico para determinación de anticuerpos anticardiolipina (aCL) y antiβ2glicoproteína-I (Ab2GPI) en el momento de la monitorización paralela INR capilar/venoso.

Resultados: a) Se observó una correlación positiva fuerte entre el INR capilar y venoso (Rho de Spearman = 0,860; $p <$ 0,001). El 89,4 % de los pacientes presentó INR concordante. De los pacientes con INR discordante (10,6 %), el INR capilar fue más alto que el venoso en su mayoría (8/10). Se produjo un cambio en el control de la anticoagulación en el 19,1 % pacientes, optando por continuar con controles INR sólo venosos ($n = 6$) o INR capilar con aumento del rango terapéutico ($n = 12$). Las características clínicas y biológicas se resumen en la [tabla 1](#) (ver página siguiente). No encontramos ninguna diferencia significativa entre las características clínicas. Sin embargo, una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de INR discordante presentó Ab2GPI IgG (50,0 % vs. 15,5 %; $p = 0,009$) y aCL IgG positivos (60,0 % vs. 16,7 %; $p = 0,002$). En tres pacientes se detectaron diferencias sistemáticas en torno a 1,0 unidad INR de diferencia (0,90-1,50) mayor en INR capilar. Todos los casos fueron mujeres con triple positividad (aCL-IgG y Ab2GPI-IgG positivos); b) en los 15 pacientes en los que se testaron los antifosfolípidos en la misma extracción del control en paralelo del INR, se constató INR concordante y ninguna positividad de aCL/Ab2GPI de tipo IgG ([Tabla 2](#), ver página siguiente).

Conclusiones: Se recomienda la comparación sistemática de un mínimo de tres controles de INR de forma paralela (capilar/venoso) antes de implementar la monitorización POCT-INR en cualquier paciente con SAF trombótico, especialmente en portadores de aCL-IgG y/o Ab2GPI-IgG.

PO-490. Sensibilidad y especificidad del test de mezclas en la identificación de inhibidores de interferencia (anticuerpos antifosfolipídicos) en pacientes asintomáticos

Bolívar Luis Díaz Jordán; Claudia Corona López; Pilar Endrino Viveros; Gabriel López de la Osa García

Hospital General de Valdepeñas. Valdepeñas, Ciudad Real

Introducción: Los inhibidores de interferencia son inmunoglobulinas u otras sustancias que por diversos mecanismos “interfieren” en el proceso de la coagulación *in vitro*.

Tabla 1. Características de los pacientes con SAF trombótico anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (n = 94) y comparación entre los casos concordantes y discordantes entre INR capilar y venoso

	Cohorte global (n = 94)	INR capilar vs. venoso		p [†]
		INR discordante (n = 10)	INR concordante (n = 84)	
AVK (acenocumarol/warfarin)	89/5	9/1	80/4	0,488
Sexo, n mujeres (%)	53 (56,4%)	7 (70,0%)	46 (54,8%)	0,361
Edad, años (mediana, IQR)	59,5 (47,5-70,3)	52,0 (37,8-67,3)	62,0 (48,0-70,8)	0,361
IMC, kg/m ² (mediana, IQR)	27,2 (24,2-31,2)	29,3 (24,7-33,1)	27,1 (24,0-31,2)	0,425
<i>Factores de riesgo cardiovascular, n (%)</i>				
HTA	39 (41,5%)	3 (30,0%)	36 (42,9%)	0,438
DM	12 (12,8%)	1 (10,0%)	11 (13,1%)	0,783
Dislipemia	33 (35,1%)	2 (20,0%)	31 (36,9%)	0,292
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²)	24 (25,5%)	3 (30,0%)	21 (25,0%)	0,801
Hábito tabáquico	22 (23,4%)	2 (20,0%)	20 (23,8%)	0,789
Enfermedades autoinmunes, n (%)	23 (24,5%)	4 (40,0%)	19 (22,6%)	0,229
Antecedentes familiares de trombosis, n (%)	4 (4,3%)	0	4 (4,8%)	0,483
Trombosis de repetición, n (%)	32 (34,0%)	3 (30,0%)	27 (34,6%)	0,777
Trombosis en territorio arterial, n (%)	46 (48,9%)	4 (40,0%)	39 (50,0%)	0,552
Trombosis en territorio venoso, n (%)	59 (62,8%)	6 (60,0%)	49 (62,8%)	0,849
ANA positivos, n (%)	20 (21,3%)	2 (20,0%)	18 (21,4%)	0,805
<i>Perfil de anticuerpos antifosfolípido, n (%)</i>				
AL	70 (74,5%)	8 (80,0%)	62 (73,8%)	0,673
aCL IgG	20 (21,3%)	6 (60,0%)	14 (16,7%)	0,002
aCL IgM	47 (50,0%)	5 (50,0%)	42 (50,0%)	1,000
Ab2GPI IgG	18 (19,1%)	5 (50,0%)	13 (15,5%)	0,009
Ab2GPI IgM	40 (42,6%)	3 (30,0%)	37 (44,0%)	0,398
Triples positivos	32 (34,0%)	5 (50,0%)	27 (32,1%)	0,262

[†]Valor de p para la comparación entre resultados de INR capilar vs. INR venoso realizados de forma paralela. AVK: antagonistas vitamina K; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes *mellitus*; ANA: anticuerpos antinucleares; AL: anticoagulante lúpico; Ab2GPI: anticuerpo anti-b2-glicoproteína I; aCL: anticuerpo anti-cardiolipina.

Tabla 2. Comparación entre anticuerpos antifosfolípidos y diferencias de unidades de INR mediante muestra capilar y venosa en pacientes con SAF trombótico anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (n = 15)

Id	INR capilar (1)	INR venoso (2)	Diferencia 1-2	aCL IgM (U MPL/mL)	aCL IgG (U GPL/mL)	Ab2GPI IgM (U/mL)	Ab2GPI IgG (U/mL)
1	2,1	2,02	0,08	45,1	2,09	60,27	1,85
2	2,8	2,61	0,19	19,29	2,36	4,82	2,26
3	2,8	2,64	0,16	31,65	2,09	35,1	1,85
4	2,4	2,25	0,15	10,12	0,88	6,57	2,61
5	3,4	2,96	0,44	13,11	7,73	13,44	8,28
6	4,1	3,94	0,16	60,48	5,15	10,79	2,28
7	2,4	2,56	-0,16	10,79	2,56	5,37	1,94
8	2,8	2,75	0,05	17,81	2,2	5,94	1,42

Continúa en la página siguiente

Tabla 2 (Cont.). Comparación entre anticuerpos antifosfolípidos y diferencias de INR mediante muestra capilar y venosa en pacientes con SAF trombótico anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (n = 15)

Id	INR capilar (1)	INR venoso (2)	Diferencia 1-2	aCL IgM (U MPL/mL)	aCL IgG (U GPL/mL)	Ab2GPI IgM (U/mL)	Ab2GPI IgG (U/mL)
9	2,3	2,26	0,04	42,72	2,38	58,83	1,67
10	3,2	2,88	0,32	5,97	12,32	12,62	15,92
11	3,3	3,05	0,25	17,26	2,37	7,62	1,36
12	4	3,87	0,13	22,26	5,34	150,00	1,75
13	2,5	2,21	0,29	150,00	8,31	2,14	2,06
14	2,7	2,52	0,18	34,71	7,53	34,41	2,15
15	2,2	2,07	0,13	53,05	3,4	20,32	0,8

aCL: anticuerpo anti-cardiolipina; Ab2GPI: anticuerpo anti-b2-glicoproteína I.

Se pueden detectar en individuos asintomáticos y en pacientes con síndrome antifosfolipídico, entre otras patologías, siendo el test de mezclas (sobre el TTPA prolongado utilizando el Índice de Rosner) la primera técnica a utilizarse en su estudio, por su facilidad de implementación en todos los laboratorios de hemostasia. El objetivo de este trabajo es valorar la sensibilidad y especificidad del test de mezclas en la detección de anticuerpos antifosfolipídicos: anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipinas (AAC) IgM-IgG y anticuerpos anti B2-GPI (IgM-IgG) en pacientes asintomáticos.

Métodos: Se ha analizado de forma retrospectiva y unicéntrica desde 05-2018 hasta 05-2023 un total de 132 pacientes asintomáticos con TTPA prolongado como mínimo en dos determinaciones consecutivas (a los cuales se les realizó test de mezclas con determinación de índice de Rosner y determinación de anticuerpos antifosfolipídicos. Se recogieron datos clínicos y analíticos. La mediana de edad fue de 57,3 años (intervalo: 8-95 años) con ligero predominio de sexo femenino (53 %).

Resultados: El 45,5 % tenía, al menos, un factor de riesgo cardiovascular identificado. La mediana (en segundos) de TTPA obtenido fue de 43,6 s. Por orden de frecuencia, los anticuerpos antifosfolipídicos más frecuentes fueron el AL (26,7 %), AAC IgM (7,1 %), Ac. Anti B2-GPI IgM (7,1 %), AAC IgG (5,2 %) y Ac. Anti B2-GPI IgG (1,8 %). Hubo una representación testimonial de dobles positivos (2,7 %) y triples positivos (0,9 %) lo que impidió realizar un análisis inferencial en este subgrupo de pacientes. Desde el punto de vista inferencial, existió correlación estadísticamente significativa entre un test de mezclas compatible con presencia de inhibidor de interferencia (con un índice de Rosner > 15 %) con la detección de AAC IgM ($p < 0,001$) e IgG ($p = 0,02$), con una sensibilidad del 80,0 % y una especificidad del 66,7 %.

Conclusión: El test de mezclas (con un índice de Rosner > 15 %) es sensible en la detección de inhibidores de interferencia en los pacientes con TTPA prolongado en pacientes asintomáticos, existiendo además, correlación estadísticamente significativa con la identificación de anticuerpos anticardiolipinas (IgM-IgG).

PO-491. El desafío de monitorizar la hemostasia en la era de emicizumab

Matías Gabriel Facal Giuliani; Isabel Rivas Pollmar; Mónica Martín Salces; Patricia González Marugán; Mikel Fernández Artazcoz; Mar Gutiérrez Alvaríño; Eduardo García Pérez; Víctor Jiménez Yuste; María Teresa Álvarez Román

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: Históricamente, el tratamiento de la hemofilia se ha enfocado en conseguir una correcta hemostasia a través del reemplazo con factor. Una de las principales ventajas del tratamiento con factor es la facilidad de su monitorización, puesto que sus niveles en plasma se correlacionan con la hemostasia conseguida y existen métodos de laboratorio estandarizados y reproducibles. La irrupción de emicizumab se acompaña de una situación opuesta en la que deben utilizarse métodos alternativos de monitorización.

Objetivo: Evaluaremos la capacidad de monitorización de la tromboelastometría rotacional (ROTEM) a través del caso de un paciente con Hemofilia A Grave con inhibidor y en profilaxis con emicizumab, que se somete a una colecistectomía.

Material y métodos: Como técnica de monitorización se utilizó ROTEM con *Ex-tem* diluido (1:100.000), en sangre extraída con CTI (Corn Trypsin Inhibitor). El tiempo de coagulación (CT) se utilizó como marcador de hemostasia y se analizaron sus variaciones a tiempo real *ex vivo* para guiar el manejo hemostático con emicizumab y agente bypass, FVII activado recombinante (rFVII), durante el perioperatorio (Fig. 1).

Resultados: Varón de 42 años con hemofilia A Grave e inhibidor de alta respuesta de hasta 430 Unidades Bethesda (UB), con fallo para lograr tolerancia inmunológica. Presenta un fenotipo hemorrágico grave con antecedentes de artropatía hemofílica severa, hemorragia cerebral y un síndrome de cola de caballo postraumático, con un grado de discapacidad del 89 %. A pesar de profilaxis con Concentrado del Complejo Protrombínico activado (CCPa) presentó hemartros de repetición (rodilla izquierda como articulación diana) e importante limi-

tación en la calidad de vida. De forma concurrente, el paciente sufría de colecistitis agudas litiasicas recurrentes, subsidiarias a cirugía, pero inabordable por posibles complicaciones hemorrágicas. Fue incluido en el *HAVEN 4* iniciando profilaxis mensual con emicizumab 6 mg/kg de peso. Su fenotipo hemorrágico mejoró con una tasa anual de sangrado de 1 y con resolución de articulación diana, por lo que se consideró factible la colecistectomía. Se abrieron así dos interrogantes: 1) qué agente baipás presentaría un mejor balance hemostático, y 2) cómo monitorizar dicho balance. El rFVIIa fue el elegido al no haberse reportado complicaciones trombóticas en ensayos previos y se monitorizó con ROTEM por ser un método rápido y validado. Se administró dosis habitual de emicizumab dos días antes de la cirugía, partiendo de 0 % de FVIII cromogénico, con 207 UB de inhibidor. Observando la figura, tras la dosis de emicizumab, la hemostasia no es óptima atendiendo CT. Se realizó *spiking in vitro* con rFVIIa a 1 mcg/ml, con buena respuesta del CT. Esta predicción tuvo traducción biológica tras administración de rFVIIa a 86 mcg/kg antes de la cirugía, con un CT muy similar al obtenido in vitro. Después de la cirugía, realizamos determinación in vitro tras 1 mcg/ml y tras la mitad de dosis (0,5 mcg/ml) de rFVIIa, obteniendo dos CT prácticamente idénticos, por lo que se ajustó el factor al 50 % de la dosis (43 mcg/kg) el segundo día. El CT se mantuvo en rango. En el tercer día, cuando las necesidades hemostáticas fueron menores, se continuó descenso de dosis hasta 14 mcg/kg, retirándose definitivamente tras haberse descartado sangrados postquirúrgicos (hemoglobina estable).

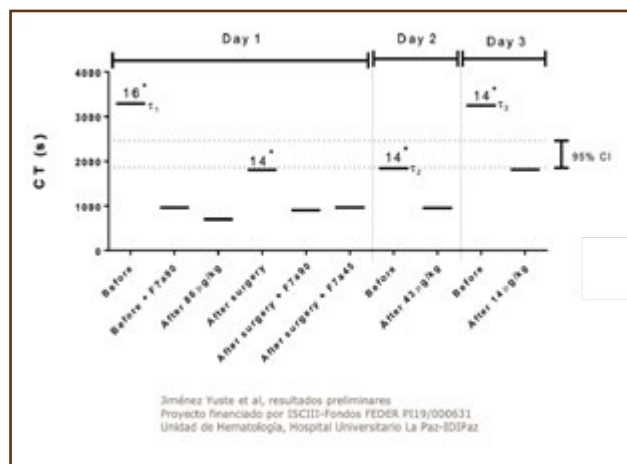


Fig. 1. Monitorización de actividad hemostática mediante ROTEM con reactivo Extem diluido 1:100.000. El asterisco (*) indica valor de Hb. El *spiking in vitro* se indica con F7α, seguido de la dosis correspondiente.

Conclusiones: En un paciente con hemofilia A Grave en tratamiento con emicizumab, realizar una cirugía no es una quimera, utilizando rFVIIa como agente baipás. Mediante ROTEM hemos podido monitorizar la hemostasia a tiempo real, ofreciendo un manejo hemostático seguro, libre de eventos trombóticos.

PO-492. Uso de la tecnología MLPA para el diagnóstico de déficit de factores de la coagulación

I. Tirado García; L. Romero Román; S. Bernal Noguera; D. Llobet Lorente; M. Baena Gimeno; J. Sánchez García; J. Mateo Arranz; N. Vilalta Seto

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

Introducción: El ensayo de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) es una técnica que permite evidenciar variaciones en el número de copias de secuencias genómicas (CNVs, *copy number variation*). Debido a esta capacidad, el MLPA se puede utilizar en el diagnóstico molecular de enfermedades genéticas cuya patogenia está relacionada con la presencia de deleciones o duplicaciones de genes específicos. También se puede utilizar en el diagnóstico molecular de enfermedades genéticas caracterizadas por la presencia de metilación anormal del ADN.

Objetivo: Presentamos dos casos clínicos de pacientes con déficit de factores de la coagulación estudiados mediante tecnología MLPA. La primera paciente presenta un déficit congénito grave de Factor X (FX) de la coagulación (< 1 %). En el segundo paciente, además de coexistir una Hemofilia A grave y una Enfermedad de Von Willebrand 2M (ambos confirmados genéticamente), presenta un déficit de Factor VII (FVII) del 31 %.

Métodos: Inicialmente, ambos pacientes se estudiaron mediante secuenciación masiva (NGS) con un panel personalizado (Nonacus®) que incluye el gen *F10* y el gen *F7*. Los resultados se analizaron mediante la plataforma Datagenomics (Imegen). En ambos casos se precisó el análisis del número de copias del gen *F7* y del gen *F10* que se realizó mediante la aplicación de la técnica de MLPA (MRC Holland) para la valoración de la dosis (duplicación/delección) de los exones de los genes *F7* y *F10*. Posteriormente se realizó una electroforesis capilar del producto del MLPA. El análisis de los resultados se realizó mediante el software Coffalyser.Net. Se confirmó la presencia de variantes puntuales por el método de Sanger. El análisis de los resultados se realizó mediante el Sequencing Analysis Software 7, Applied Biosystems.

Resultados: En la paciente con déficit del FX se identificaron dos variantes con el panel NGS: La primera en heterocigosis en el gen *F10* (cromosoma 13, NM_000504.3) c.170G>T que codifica para una variante *missense* p.Cys57Phe y se considera probablemente patogénica con los criterios del American College Medical Genetics. Y una deleción del exón 7 y 8 del gen *F10* que se considera patogénica (Fig. 1, ver página siguiente). En el paciente con déficit del FVII, el análisis genético con el panel NGS identificó una sola copia de los exones 1 y 2 del gen *F7* (cromosoma 13, NM_000131.4) (Fig. 1). El estudio mediante MLPA del gen del FX mostró un patrón alterado identificándose una deleción patogénica, de unas 1,8 kb, que incluye al menos, a los exones 7 y 8 del gen *F10* (NM_000504.3) [c.(747+1_748-1)_(*12_?)del] (Fig. 2, ver página siguiente). En el caso del *F7* se confirmó la copia única de los exones 1 y 2 (Fig. 3, ver página siguiente).

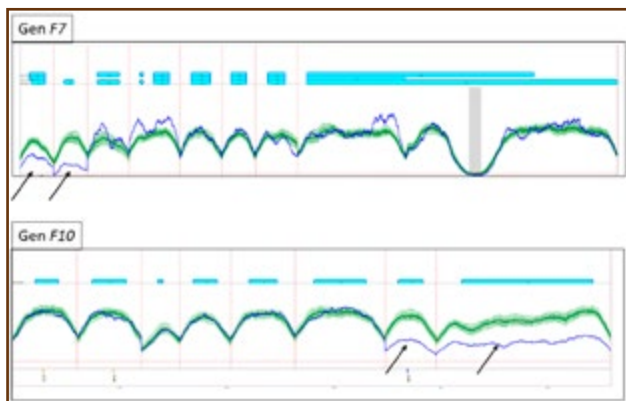


Fig. 1. Imagen de IGV: la delección en heterocigosis del exón 1 y 2 del gen *F7* (flechas) y delección en heterocigosis de los exones 7 y 8 (línea azul) del gen *F10*.

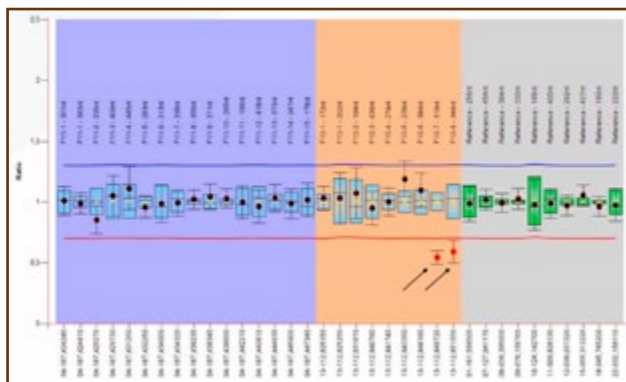


Fig. 2. MLPA gen *F10*. Se observa una disminución de señal para las sondas que hibridan sobre los exones 7 y 8 (flechas).

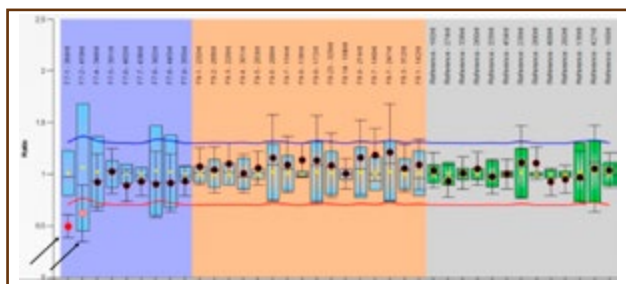


Fig. 3. MLPA gen *F7*: se observa una disminución de señal para las sondas que hibridan sobre los exones 1 y 2 (flechas).

Conclusiones:

1. La NGS ha permitido la caracterización genética de los trastornos raros de la coagulación.
2. Los nuevos softwares de análisis de NGS permiten detectar CNVs tal y como se describe en nuestro caso.
3. La tecnología MLPA es una buena herramienta para la detección de delecciones de genes específicos.

P0-493. Caracterización de las alteraciones hemostáticas en pacientes que reciben tratamiento con células CAR-T y su relación con las complicaciones trombóticas y hemorrágicas

María Panizo Inogés¹; Sofía Huerga-Domínguez¹; Luis-Esteban Tamariz-Amador¹; Clara Fernández-Arias¹; María Ibáñez¹; José Rifón¹; Sara Villar¹; Paula Rodríguez-Otero¹; Ana Alfonso¹; Miguel Ángel Canales¹; Felipe Prósper¹; Jose Ramón González-Porras²; José Antonio Páramo¹; Ramón Lecumberri¹; María Marcos-Jubilar¹

¹Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. ²Hospital Universitario Salamanca. Salamanca

Introducción: El tratamiento con células CAR-T ha revolucionado el abordaje terapéutico de diversas neoplasias hematológicas. Aunque se conocen las complicaciones inflamatorias asociadas, como el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y la neurotoxicidad (ICANS), se ha observado que estos pacientes también tienen un mayor riesgo de eventos trombóticos y hemorrágicos debido a la activación de la coagulación secundaria a los procesos inflamatorios (inmuntrombosis). Sin embargo, las pruebas rutinarias de coagulación no son suficientes para predecir y prevenir estas complicaciones debido a la complejidad de los mecanismos involucrados en la inmuntrombosis.

Objetivos: Describir las alteraciones hemostáticas en los pacientes tratados con CAR-T. Secundariamente, establecer la relación entre las alteraciones hemostáticas y el estado inflamatorio e identificar biomarcadores capaces de predecir complicaciones trombóticas y hemorrágicas en dichos pacientes.

Material y métodos: Estudio prospectivo en 14 pacientes tratados con terapia CAR-T entre febrero de 2022 y marzo de 2023, por linfoma difuso de célula grande B (3 pacientes), linfoma no Hodgkin del manto (1 paciente) y mieloma múltiple (10 pacientes). Obtuvimos muestras (citrateo y suero) preinfodepleción, pre-infusión, día +3, día +14 y día +28 postinfusión. Se llevaron a cabo pruebas globales de hemostasia (datos normalizados de generación de trombina; kit thromboscreen, ST-Genesia, Stago). Además, se correlacionaron los hallazgos con otros biomarcadores inflamatorios (PCR, ferritina, dímero D) comúnmente utilizados. Para el análisis de datos se ha utilizado STATA (StataCorp LP) y se han realizado test no paramétricos.

Resultados: Se han incluido 14 pacientes, 9 hombres y 5 mujeres, con una mediana de edad de 61,5 años (53-69). 12 de los 14 pacientes infundidos (85,7 %) presentaron CRS (grado 1 en 11 casos, grado 5 en un caso) y únicamente se constataron 2 eventos hemorrágicos mayores. No se han objetivado complicaciones trombóticas. Los principales resultados se reflejan en la **tabla 1**, ver página siguiente. De forma global, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo de latencia basal y preinfusión ($p = 0,008$) y en el día 3 ($p = 0,05$). También se hallaron diferencias significativas en el dímero D en esos mismos puntos. En el análisis por subgrupos no se han objetivado diferencias significativas en función del diagnóstico. Los pacientes que presentan SLC tienen un lag time y un *start tail* mayor en el día +3 (48h postinfusión) (ratio 1,075 vs 1,36 [$p = 0,0226$] y ratio 0,86 vs 1,09 [$p = 0,0015$], respectivamente) con respecto a

Tabla 1. Resultado para las principales variables de generación de trombina y biomarcadores de 14 pacientes tratados con células CAR-T

		Preinfodepleción	Preinfusión	Día +3	Día +14	Día +28
Generación de Trombina	Tiempo de Latencia (ratio)	1,34 (0,81-1,43)	1,26 (1,02-1,68)*	1,33 (1,08-1,47)*	1,18 (1,02-1,34)	1,17 (1,09-1,25) ¹
	Pico de trombina (%)	126,9 (83,9-150)	111,4 (69,15-125,2)	112,55 (76,7-124,1)	108,5 (90,79-125,8)	96,13 (71,06-121,2) ¹
	ETP (%)	102,4 (88,95-106)	108,05 (82,24-117,4)	109,1 (97,35-120,9)	104,7 (89,66-117,8)	84,65 (78,02-91,28) ¹
Dímero D (ng/mL)	400 (350-680)	445 (325-1860)*	710 (440-3480)*	820 (370-1680)	1725(840-2610)	
PCR (mg/dL)	0,56 (0,1-1,04)	1,25 (0,35-4,59)	1,59 (0,59-6,79)	0,345 (0,08-1,39) [#]	0,1 (0,04-0,15) [#]	
Plaquetas (10 ¹² /mm ³)	158,8 (123-186)	135 (103-165)*	132 (75-158)*	119 (67-237)	112 (69-166,5) ^{**}	

¹Tamaño muestral de generación de trombina a día +28: 2 pacientes. * $p < 0,05$ con preinfodepleción. [#] $p > 0,05$ en comparación con día +3.

los que no presentan SLC. Además, presentan niveles mayores de PCR (1,17 vs 3,43 mg/dL [$p = 0,04$]). Por otro lado, los pacientes con hemorragia mayor presentaron un pico de generación de trombina menor que aquellos que no presentaron dichas complicaciones (71,57 % vs 113,34 % [$p = 0,002$]), una velocidad menor (54 % vs 118 % [$p = 0,001$]) y un *start tail* mayor (ratio 1,33 vs 1,02 [$p = 0,025$]). No hubo diferencias significativas en los tiempos estándar de coagulación a lo largo del tiempo ni en función de las complicaciones del tratamiento.

Conclusiones: Aunque por ahora el número de pacientes y eventos es reducido, se observan leves variaciones en los distintos parámetros de generación de trombina durante el tratamiento con CAR-T, algunas de las cuales podrían ayudar a la predicción de complicaciones hemorrágicas. En el congreso se presentarán datos actualizados con un mayor número de pacientes.

PO-494. Relación de la mutación germinal del gen *EPAS1* con patología eritrocitaria y oncológica, a propósito de 1 caso

Jeniffer Reyes Esparza; Nuria González Álvarez; Paula San José Alonso; Ángel Remacha Sevilla; Manel Baena Gimeno; Marta Serra Ferrer; Benjamín Rodríguez Santiago; Pilar Leoz Alegretti

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: La eritrocitosis es una patología en la que hay un incremento anormal de la masa eritrocitaria y del hematocrito y puede ser congénita o adquirida. Se divide en primaria, causada por defectos en los hematíes; o secundaria, que cursa con eritropoyetina (EPO) normal o elevada. El estudio genético ha ganado importancia en esta enfermedad gracias a la identificación de ge-

nes que codifican proteínas relacionadas con la eritropoyesis y han permitido diferenciar entre los distintos tipos de eritrocitosis familiar (Tipo 1: gen receptor de *EPO*, Tipo 2: gen *VHL*, Tipo 3: gen *EGLN1*, Tipo 4: gen *EPAS1*).

Objetivo: Valorar la utilidad del estudio genético en el diagnóstico de la eritrocitosis e identificar la mutación del gen *EPAS1* en esta patología con relación a un caso.

Métodos: Se presenta un caso clínico de un hospital de tercer nivel.

Resultados: Hombre de 60 años, con factores de riesgo cardiovascular (dislipemia, diabetes *mellitus* tipo 2, tabaquismo) y anemia perniciososa en tratamiento con vitamina B12 intramuscular. El paciente había sido diagnosticado de eritrocitosis secundaria a tabaquismo desde el 2016. En analítica presentaba: hemoglobina: 187 g/L (130-170), hematocrito: 0,54 (0,40-0,50), VCM: 97,6 fL (80,0-98,0), HCM: 34 pg (27,0-32,0), reticulocitos: 116,1x10E9/L (20,0-100,0), ferritina 13 ug/L (20-350), vitamina B12: 104 pmol/L (150-650), carboxihemoglobina: 3,4 % (no fumadores: < 3 %), EPO: 29,50 U/L (3,00-18,00), hemoglobinograma y P50 que descartaron hemoglobinopatías. El estudio de gases en sangre arterial fue normal. En la citemia isotópica se describió citemia elevada y plasmemia normal. Se estudiaron también mutaciones en el gen *JAK2*, incluido el exón 12 y *BCR-ABL*, que resultaron negativos. Se decidió realizar secuenciación del exoma clínico (SEC) con panel de eritrocitosis y se encontró una variante c.1121T>A en el gen *EPAS1* en heterocigosis, que codifica para el factor inducible de la hipoxia 2 alfa (*HIF-2^α*). Se orientó el caso como una eritrocitosis familiar de Tipo 4. En gastroscopia de seguimiento de anemia perniciososa (junio del 2022) se descubrieron tumores neuroendocrinos gástricos múltiples, además de un tumor carcinoide pulmonar con presencia de detección urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético. Ambos tumores fueron tratados quirúrgicamente. Actualmente, no precisa trata-

miento específico de la eritrocitosis y se encuentra en vigilancia de aparición de nuevos tumores.

Conclusiones:

1. El estudio de eritrocitosis debe basarse en una historia clínica completa que incluya antecedentes patológicos y familiares, además de exploraciones complementarias con estudio de gases en sangre arterial, EPO, hemoglobiograma, P50, estudio del gen *JAK2*.
2. A pesar de la amplia batería de pruebas disponibles, persiste un grupo de eritrocitosis idiopáticas. La SEC ha logrado identificar genes patogénicos, entre ellos *EPAS1*, que se presenta con eritrocitosis y tumores neuroendocrinos.
3. En el caso presentado, la presencia de la mutación *EPAS1* podría jugar un papel en el desarrollo de los tumores neuroendocrinos gástricos, aunque la presencia de anemia perniciosa es un factor de riesgo conocido para esta patología, sin llegar a delimitar el impacto de cada una de estas condiciones en el desarrollo del fenotipo actual del paciente.

Bibliografía recomendada:

1. Lorenzo et al. A novel *EPAS1/HIF2A* germline mutation in a congenital polycythemia with paraganglioma. *Journal of Molecular Medicine* 2013;91(4):507-12.
2. Camps et al. Gene panel sequencing improves the diagnostic work-up of patients with idiopathic erythrocytosis and identifies new mutations. *Haematologica* 2016;101(11):1306-18.
3. Amorim-Pires et al. Hypoxia Pathway Mutations in Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Cytogenetic and Genome Research* 2016;150:227-41.

PO-495. Análisis de alteraciones citogenéticas recurrentes en leucemia mieloide aguda en pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* con ≥ 10 % blastos en médula ósea

Sebastián Ortiz Zuluaga; Rosa Collado Nieto; Rocío García-Serra; Mercedes Egea Rico; Juan Ramón Pons López; Olga Mompel Porras; Cristina Játiva Sáez; Asunción Cámara Ródenas; Margarita Monzón Torres; Ana Castellot Abril; Beatriz Sorribes Albors; Fernando Hernández Muñoz; Mónica Roig Pellicer; Mariano Linares García; Mariam Ibáñez Company

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

Introducción: Recientemente, la nueva clasificación de las neoplasias mieloides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2022 ha redefinido a los pacientes con SMD con un porcentaje de blastos en médula ósea ≥ 10 %. Aquellos con alteraciones citogenéticas recurrentes y definitorias de LMA serían reclasificados con su consecuente impacto clínico y pronóstico. El objetivo del presente estudio es evaluar retrospectivamente el impacto de los marcadores citogenéticos de LMA mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) en aquellos casos con SMD y ≥ 10 % de blastos en médula ósea con citogenética normal, escasas metafases o no valorable.

Métodos: Analizamos 59 pacientes de una cohorte histórica (entre 1996-2023) en un único centro con diagnóstico SMD *de novo* según la clasificación FAB (Francesa-Americana-Británica) y/o la OMS vigente, con ≥ 10 % de blastos en médula ósea, diagnosticados en un y con disponibilidad de muestra citogenética al diagnóstico. Se evaluó la presencia de alteraciones citogenéticas recurrentes y definitorias de LMA mediante estudio de FISH con sondas de Metasystems para las alteraciones: reordenamiento *MECOM* (3q26), del(5q), t(6; 9), -7/del(7q), t(8; 21), reordenamiento *KMT2A* (11q23), inv(16)/t(16; 16), -17/del(*TP53*) (17p13). Asimismo, se analizaron diferentes características clínico-biológicas de los pacientes para establecer su posible relación con la supervivencia global (SG) y la evolución a LMA. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete SPSS.

Resultados: La mediana de edad de los pacientes fue de 75 años (rango: 37- 93), el 50 % mujeres, y con una mediana de cifra de hemoglobina 9,5 g/dL (rango: 4,2-12,7), recuento de leucocitos 4,5 x 10⁹/L (rango: 0,9-133,5), plaquetas 96 x 10⁹/L (rango: 9-2073), neutrófilos 2 x 10⁹/L (rango: 0-69), blastos en médula ósea 13 % (rango: 10-19). El 51 % de los pacientes presentaron un cariotipo normal (*n* = 30) y en un 14 % la citogenética no fue valorable (*n* = 8). Tras el estudio FISH, el 39 % de los pacientes (*n* = 21) analizados presentaron al menos una alteración citogenética que permitió reclasificar a los pacientes en una subcategoría diferente según la OMS-2022. Las alteraciones más frecuentes fueron la del(5q) (*n* = 10), -7/del(7q) (*n* = 8), reordenamiento del gen *MECOM* (*n* = 4), del(*TP53*) (*n* = 4) e incremento en el número de copias (3-8) no reordenadas del gen *KMT2A* (*n* = 4). Cuando evaluamos el impacto de las alteraciones detectadas sobre la SG, encontramos una tendencia hacia peor supervivencia en el grupo con alteraciones citogenéticas excluyendo el grupo con del(5q) (*p* = 0,077), siendo especialmente relevante en el grupo con alteraciones que implicaba a *MECOM* o *KMT2A*.

Conclusiones:

1. En nuestro estudio un 39 % de pacientes con SMD con ≥ 10 % blastos en médula ósea son portadores de alteraciones que permiten reclasificar a los pacientes según la clasificación OMS 2022 en SMD/LMA y LMA.
2. Esta estrategia de evaluación del panel FISH-LMA debe ser considerada en la práctica clínica diaria del laboratorio citogenético ante casos de SMD con ≥ 10 % blastos en médula.

PO-496. Evaluación del dispositivo *point-of-care* Xprecia Prime® en la monitorización de pacientes anticoagulados con fármacos anti-vitamina K

Nuria Revilla¹; Diego Velasco Rodríguez²; Inés Martínez Alfonso¹; Juan Carlos Caballero Hernández¹; Inmaculada Burgos Trillo¹; Sara Martín Herrero¹; Carmen López Álvarez¹; Rosa Vidal Laso¹; Pilar Llamas²

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. IIS-FJD. Madrid. ²Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

Introducción: Los fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK) continúan siendo el tratamiento anticoagulante de elección

para determinados pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas (VM) o con síndrome antifosfolípido (SAF), entre otros. El control de la terapia con AVK se basa fundamentalmente en el uso de analizadores de coagulación portátiles “point-of-care” (POCT) en las consultas o en el domicilio (programa telecontrol).

Objetivos: a) Comparar la concordancia del POCT Xprecia Prime® (Universal Biosensors Pty Ltd) con la medida en sangre venosa; b) comparar el POCT utilizado en nuestro laboratorio (CoaguChek XS®, Roche) con un nuevo dispositivo en pacientes anticoagulados con AVK.

Pacientes y método: Estudio prospectivo mediante dos INR capilar (CoaguChek® y Xprecia®) e INR venoso (HemosIL Recombiplastin 2G, Werfen) de forma simultánea en pacientes anticoagulados con AVK (acenocumarol o warfarina).

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes (22 SAF, 20 VM, 2 fibrilación auricular no valvular, 16 con enfermedad tromboembólica) anticoagulados en su mayoría con acenocumarol (96,7 %). Los resultados de las muestras de venopunción (INR venoso) demostraron una correlación positiva fuerte tanto con CoaguChek XS® (Rho de Spearman (S) = 0,899; $p < 0,001$) como con Xprecia Prime® (S = 0,972; $p < 0,001$ (Fig. 1). La correlación entre ambos POCT fue de 0,879 (Fig. 2). Considerando el rango terapéutico entre INR 2,0 a 4,0; la concordancia clínica de los resultados obtenidos por ambos POCT fue de 91,7 % (Tabla 1).

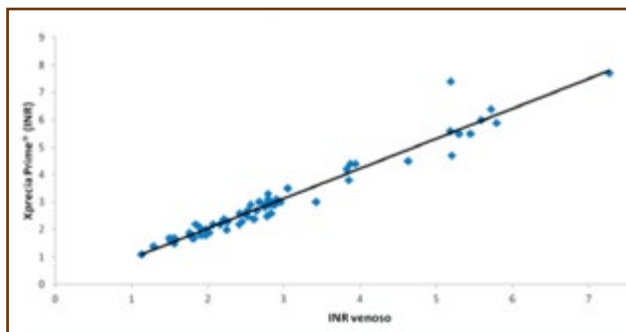


Fig. 1. Correlación entre dispositivo *point-of-care* Xprecia Prime® con el INR en muestra venosa de pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K ($n = 60$).

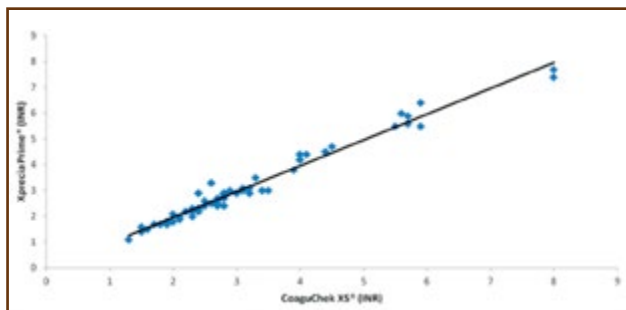


Fig. 2. Correlación entre dispositivo *point-of-care* Xprecia Prime® con el CoaguChek XS® en la monitorización de pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K ($n = 60$).

Tabla 1. Concordancia clínica del dispositivo Xprecia Prime® frente a CoaguChek XS® y frente a muestra venosa

		Xprecia Prime®			
		INR < 2,0	INR 2,0-4,0	INR > 4,0	
CoaguChek XS®	INR < 2,0	10 (16,7 %)	0	0	55/60 (91,7 %)
	INR 2,0-4,0	3 (5,0 %)	34 (56,7 %)	2 (3,3 %)	
	INR > 4,0	0	0	11 (18,3 %)	
		INR < 2,0	INR 2,0-4,0	INR > 4,0	
INR venoso (HemosIL Recombiplastin 2G)	INR < 2,0	12 (20,0 %)	3 (5,0 %)	0	53/60 (88,3 %)
	INR 2,0-4,0	1 (1,7 %)	31 (51,7 %)	3 (5,0 %)	
	INR > 4,0	0	0	10 (16,7 %)	

Conclusiones: Los resultados obtenidos con el dispositivo Xprecia Prime® muestran una buena correlación con muestras venosas. También se demostró una buena correlación con respecto al CoaguChek XS®. Es recomendable aumentar el número de pacientes incluidos para confirmar estos resultados.

MISCELÁNEA

PO-497. Estudio del impacto de la fibrilación auricular *de novo* en el paciente hospitalizado con COVID-19: resultados del registro “ACO-VID” (registro de anticoagulación en pacientes con COVID-19)

J. J. Cerezo Manchado¹; D. Campoy²; T. Iturbe Hernández¹; I. Gil Ortega³; T. Canals⁴; L. Martínez Serra⁴; K. Flores Aparco⁵; C. A. Velásquez Escandon⁵; A. Martínez Frances¹; P. Olivera²

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia. ²Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d’Hebron. Barcelona. ³Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia. ⁴Servicio de Hematología. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus, Tarragona. ⁵Servicio de Hematología. Hospital Universitari General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès, Barcelona

Introducción: La arritmogenicidad causada por las infecciones por SARS-CoV-2 ha sido demostrada desde el inicio de la pandemia. Pero no se ha descrito si los eventos de fibrilación auricular *de novo* (FAN) durante una hospitalización por COVID-19 pueden agravar o no el curso de la misma. Para ello realizamos un subanálisis del registro ACO-VID (1) donde comparamos la evolución de los pacientes con FAN frente aquellos con fibrilación auricular conocida al ingreso (FA) y sin FA durante el ingreso.

Métodos: Estudio multicéntrico, retrospectivo y observacional donde se incluyeron de manera consecutiva pacientes ingresados con la COVID-19 de marzo a octubre de 2020. Los pacientes fueron seguidos desde el ingreso hasta un máximo de 90 días. En todos los pacientes 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 los tres grupos se resumen en la [tabla 1](#). La mediana de seguimiento fue de 65 días DE (33). La anticoagulación más usada en el grupo de no FA fue la heparina 152 (95 %) frente a edoxabán 50(45 %)

en el grupo FAN y también edoxabán 194(47 %) en el de FA. Comparando FANV con FA no se observaron diferencias en los eventos. Si comparamos los pacientes con FAN con los pacientes sin FA, observamos una mayor mortalidad cardiovascular y mayor número de sangrados de manera significativa en el grupo con FAN, 17 % frente al 2 % y 10 % frente a 3 % respectivamente, $p < 0.05$. La mortalidad global también fue mayor en este grupo, aunque no de manera significativa, 15 % frente a 9 % respectivamente. Estos resultados se mantenían seleccionando pacientes con la misma anticoagulación en ambos grupos. Finalmente realizamos una regresión de Cox para el riesgo de mortalidad global incluyendo la variable FAN sí/no y excluyendo los pacientes con FA conocida. Las únicas variables que alcanzaban la significación estadística fueron la edad y el haber tenido las transaminasas por encima de 3 veces el valor normal en algún momento del ingreso. Padeecer FAN aumentaba el riesgo de mortalidad global en más de 3 veces, OR = 3.7 pero sin alcanzar la significación.

Conclusiones: Los pacientes con la COVID-19 y FAN no mostraron diferencias en las variables estudiadas respecto a los pacientes con FA. En cambio, comparado con el grupo de no FA, los pacientes con FAN tuvieron más sangrados, más mortalidad cardiovascular de manera significativa y mayor mortalidad global aunque sin alcanzar la significación estadística. Un estudio diseñado a este fin debería realizarse para confirmar estos resultados.

Tabla 1. Datos basales

Variable	FA							Valor p
	No n 162 (24 %)		De novo n 107 (16 %)		Crónica n 399 (59 %)			
	Recuento (n)	% de la fila	Recuento (n)	% de la fila	Recuento (n)	% de la fila		
Género	Mujer	55	21 %	35	13 %	162	64 %	0.171
	Hombre	179	43 %	237	61 %	237	57 %	
Ictus previo	No	150	28 %	86	16 %	293	55 %	0.001
	Sí	12	8 %	21	15 %	106	76 %	
Hemorragia previa	No	154	27 %	86	15 %	320	57 %	0.001
	Sí	8	7 %	21	19 %	79	73 %	
Diabetes mellitus	No	105	22 %	77	16 %	289	61 %	0.42
	Sí	56	28 %	30	15 %	110	56 %	
HTA	No	70	51 %	14	10 %	51	37 %	0.001
	Sí	91	17 %	93	17 %	348	65 %	
Tratamiento al ingreso	Acenocumarol	1	16 %	0	0 %	5	83 %	-
	Edoxabán	0	0 %	50	20 %	194	79 %	
	Dabigatrán	0	0 %	18	29 %	43	70 %	
	Apixabán	0	0 %	8	17 %	38	82 %	
	Rivaroxabán	1	6 %	0	0 %	14	93 %	
	Heparina	152	53 %	30	10 %	105	36 %	

Bibliografía:

1. Cerezo-Manchado JJ, et al. A Curr Med Res Opin 2023 May 15; 1-7.

PO-498. Uso de pruebas viscoelásticas en la unidad de cuidados intensivos para la evaluación de la hemostasia en la infección por SARS-CoV-2

Teresa Sevivas¹; Iolanda Santos²; João Pedro Alves²; José Luíz Luzio²; João Mariano Pego³; Francisco Caramelo⁴; Artur Paiva⁵; Paulo Martins²

¹Servicio de Sangre y Medicina Transfusional, ²Servicio de Medicina Intensiva, ³Servicio de Patología Clínica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal. ⁴Departamento de Estadística. Facultad de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra, Portugal. ⁵Unidad de Citometría de Flujo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal

Introducción: La coagulopatía por COVID-19 se asocia a un mal pronóstico y se caracteriza por un estado de coexistencia de

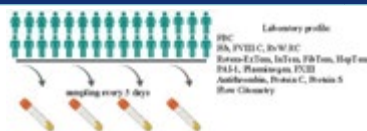
“hipercoagulopatía” (HiperC) e “hipofibrinólisis”, solo detectadas mediante pruebas viscoelásticas (VET). La tecnología VET ha sido útil en áreas donde las pruebas convencionales son inadecuadas, como la detección de HiperC, la evaluación del riesgo trombotico y el efecto de los anticoagulantes sistémicos.

Objetivo: Nuestro objetivo es caracterizar el perfil de evolución de la coagulopatía en pacientes con COVID-19 durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Metodología: Reclutamiento consecutivo de pacientes adultos COVID-19 ingresados en la UCI de nuestro hospital, durante un período de 6 meses. Se excluyeron los pacientes con trombosis en los 3 meses anteriores, embarazo, terapia hormonal y coagulopatías congénitas. Se ejecutaron VET a cada 5 días, al alta y en las complicaciones, todas etapas bajo terapia con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM). *Grupo 1 (G1), n = 24* - menos de 10 días en UCI y *Grupo 2 (G2), n = 16* - más de 10 días en UCI. En G1 hubo 1 muerte (día 3), y en G2 hubo 5 muertes (entre los días 15 y 42). El análisis actual se centró en los parámetros de VET-Rotem[®] (Tabla 1).

Resultados: La obesidad y la edad son los parámetros con mayor diferencia entre los dos grupos: los pacientes G2 son mayores y

Tabla 1. Uso de pruebas viscoelásticas en la Unidad de Cuidados Intensivos para la evaluación de la hemostasia en la infección por SARS-CoV-2



	< 10 días de hospitalización UCI (G1, n = 19)	> días de hospitalización UCI (G2, n = 12)	p	r
Caracterización de la población				
Edad (años)	50.75 (13.47) 52.00; (43.00/59.00)	58.13 (16.30) 62.50; (49.50/69.00)	0.127 [£]	
Sexo (H/M)	16/8 (66.7%/33.3%)	11/5 (68.8%/31.2%)	1.000 [§]	
Días desde el diagnóstico	5.33 (3.76) 5.00; (2.50/8.00)	6.86 (7.76) 5.00; (3.00/6.00)	0.964 [£]	
Días de inicio de los síntomas	8.46 (4.42) 9.00; (5.50/11.50)	10.50 (6.91) 9.50; (6.00/12.00)	0.273 [£]	
FA	1/23 (0.0%/100%)	0/16 (0.0%/100%)	1.000 [§]	
ICC	0/24 (0.0%/100%)	0/16 (0.0%/100%)	na	
Hipertensión	8/16 (25.0%/75.0%)	7/9 (43.8%/57.2%)	0.527 [§]	
Diabetes	5/19 (20.0%/80.0%)	2/14 (12.5%/87.5%)	0.681 [§]	
Enfermedad vascular	0/24 (0.0%/100%)	1/15 (6.3%/93.7%)	0.400 [§]	
Dislipidemia	6/18 (25.0%/75.0%)	5/11 (31.3%/69.7%)	0.728 [§]	
Obesidad	10/14 (41.7%/58.3%)	3/13 (18.8%/81.2%)	0.177 [§]	
Asociaciones				
Bas y CT_InTem_ 1.ª muestra			0.237 [£]	-0.240 [¶]
n.º de basófilos y CT_HepTem_ 1.ª muestra			0.632 [£]	-0.101 [¶]
n.º de basófilos y ratio CT_InTem/CT_HepTem_ 1.ª muestra			0.012 [£]	0.537 [¶]
n.º de basófilos y CT_InTem_ 4.ª muestra			0.749 [£]	0.169 [¶]
n.º de basófilos y CT_HepTem_ 4.ª muestra			0.664 [£]	0.202 [¶]
n.º de basófilos y ratio CT_InTem/CT_HepTem_ 4.ª muestra			0.742 [£]	0.174 [¶]

Variables cuantitativas: media (desviación estándar); mediana (p25/p75); [£]t-prueba t de Student; [¶]Prueba de Mann-Whitney; [§]Prueba exacta de Fisher; ρ : coeficiente de correlación de Spearman. *Leyenda de la tabla:* FBC: contage sanguíneo completo; Fib: fibrinógeno; FVIII: factor VIII; FvW/RC: von Willebrand actividad; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno; FXIII: factor XIII; AF: fibrilación auricular; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; Plt: plaquetas; basófilos; aPTT: tiempo de tromboplastina activada.

los pacientes G1 son más obesos, sorprendentemente. Los pacientes G2 tienen TTPa más corto y plaquetas más bajas. Las puntuaciones pronósticas APACHE II, SAPS II y SOFA fueron más altas en G2, pero sorprendentemente los pacientes G1 son más obesos. Los pacientes G2 tenían TTPa más corto y plaquetas más bajas. Las variables CT_HepTem y MCF_Extem-MCF_Fib_Tem presentan una mayor diferencia entre los grupos, pero sin significación estadística. Observamos una correlación inicial entre el número de basófilos (que es menor) en CT Intem y CT HepTem, perdida con la progresión a cura, probablemente debido a gránulos de heparina de su citoplasma. Como era de esperar, los VET mostraron HiperC: TC corto, aumento de MCF y disminución de la lisis.

Conclusión: Se esperaba poder guiar/ajustar la dosis de HBPM, utilizando perfiles de Rotem®. Sin embargo, estos no fueron corregidos por HBPM, utilizada transversalmente y permanecieron inalterados en todos los pacientes durante su estancia en UCI, lo que nos hace pensar que MCF FibTem y MCF ExTem reflejan el exceso de factores procoagulantes y una vía fibrinolítica que no acompaña proporcionalmente a este aumento masivo de procoagulantes.

PO-499. Experiencia en hospital de segundo nivel del uso de antivirales en infección por SARS-CoV-2

Noelia Andrés Hernández¹; Pablo Chamorro Chamorro¹; Laura Serrano Gómez¹; Dianis Escorcio Faria¹; Adriana Hernando Megido¹; Lucía Sanchis Martínez¹; Paula Chávez Collados¹; David Carballo Beltrán¹; Rubén Pampín Sánchez²; Cristina Martínez-Múgica Barbosa²; Juan Torres Varona¹; Christelle Castañón Fernández¹; María Teresa Rodríguez Carus³; Rubén Fernández Álvares¹; Almudena Fernández González¹; Beatriz Ordóñez Fernández¹; Anetta Glejzer¹; Cristina Fernández Canal¹; Verónica Robles Marinas¹; Esther González García¹

Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia, ²Farmacología Clínica y ³Equipo de Enfermería de planta de Hospitalización. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón, Asturias

Introducción: La pandemia COVID-19 continúa siendo un problema importante en los pacientes inmunodeprimidos y en los servicios de Hematología.

Objetivo: Encontrar la estrategia terapéutica más eficaz para conseguir el control de la infección y evitar complicaciones de la misma.

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo abierto en nuestro centro (sin pacientes con leucemias agudas ni trasplante de médula ósea) incluyendo los pacientes con patología hematológica activa con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, confirmada por PCR hasta mayo de 2023. Realizamos un análisis descriptivo de las características de la muestra y respuesta al tratamiento antiviral utilizado, siguiendo los criterios de priorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), utilizando el registro de dispensación de antivirales del Servicio de Farmacología Clínica. Divididos los pacientes en dos grupos en función de la administración hospitalaria o ambulatoria del antiviral.

Resultados: Un total de 64 pacientes recibieron tratamiento antiviral en nuestro centro dentro de la indicación aprobada en ficha técnica. La edad media de los pacientes fue de 72 años.

- **Remdesivir:** un total de 33 pacientes recibieron tratamiento con Remdesivir, administración hospitalaria. La media de días de tratamiento fue de 6 (rango 3 a 10). En este grupo de paciente había menos con serología postvacunal desconocida (solamente 15,1 %) ya que en muchos de ellos se realizaba al ingreso. La distribución por sexos y patologías fue similar a la población global. Se obtuvo PCR SARS-CoV-2 de control en el 90,9 % de los pacientes, de éstos el 70 % negativizaron la carga viral y el 30 % mantuvieron virus detectable. El total de pacientes fallecidos fue de 10 (30,3 %) en la mitad de los cuales la infección COVID fue la causa principal del exitus, siendo el otro motivo fundamental la progresión de la enfermedad hematológica. En cuanto a reingresos hubo 4 pacientes que precisaron nueva hospitalización (12,1 %).
- **Paxlovid:** 31 pacientes recibieron Paxlovid (administración ambulatoria). Desconocíamos el estado serológico del 58 % de los pacientes al no ser necesario para la aprobación del tratamiento. La distribución por sexos y patologías fue similar a la población global. Se realizó PCR de control en 25 pacientes. De ellos, el 6,5 % mantuvieron PCR positiva. El 9,7 % necesitaron de otras líneas de tratamiento para conseguir negativización de PCR, utilizando otro antiviral y/o anticuerpos monoclonales. La media de negativización de la prueba fue de 22,6 días. El total de reingresos después de finalizar el tratamiento fue de 4 (13 %) debido a complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2, siendo uno de ellos éxitus por dicho motivo.

Tabla 1. Características globales de los pacientes

	Mieloma	Linfoma	LLC	Otros
Patología	43,80 %	29,70 %	14,00 %	12,50 %
	Positivo	Negativo	Desconocido	
Estatus serológico	29,70 %	34,30 %	37,00 %	
	Femenino	Masculino		
Sexo	45,30 %	54,70 %		

Conclusiones:

1. La COVID-19 continúa siendo un problema en el manejo del paciente hematológico, si bien se observa una disminución de los casos graves. No obstante, en muchos casos condiciona interrupciones de tratamiento, sobreinfecciones y otras complicaciones que sí afectan especialmente al paciente inmunodeprimido. El uso de antivirales nos ha permitido minimizar en algunos casos las consecuencias de infecciones persistentes.
2. Consideramos que el uso de estos fármacos continúa siendo fundamental en la infección por SARS-CoV-2 en el paciente hematológico, siendo necesario conocer su manejo e indicaciones.

PO-500. Nueva variante en el gen *FLNA* asociada a trombocitopenia y afectación poliarticular

María Moreno Igoa; Amaia Bengoa Alonso; Alberto Valiente Martín; Beatriz Villanueva Iribarren; Arantza Pérez-Juana del Casal; M.^a Antonia Ramos Arroyo

Servicio de Genética Médica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

Introducción: El gen *FLNA*, localizado en el cromosoma X, codifica para una proteína denominada filamina A, con múltiples funciones en el desarrollo embrionario, incluida la migración y la señalización celular. Esta diversidad funcional y su potencial unión a numerosas proteínas de distintas rutas metabólicas, es probablemente la causa de su asociación a un grupo amplio y fenotípicamente muy diverso de enfermedades, denominadas globalmente “filaminopatías ligadas al cromosoma X”. Estos desórdenes presentan una gran variabilidad clínica, que va desde el hallazgo aislado de una macrotrombocitopenia hasta síndromes complejos severos (a veces letales) que afectan a numerosos órganos, incluyendo el cerebro, sistema esquelético, piel, sistema cardiovascular, estructuras craneofaciales, etc.

Objetivo: Correlación genotipo-fenotipo en filaminopatía A.

Pacientes y método: El caso índice es un varón de 22 años con antecedente de trombocitopenia moderada desde el año de vida, asociada a talla baja y afectación poliarticular, con limitación en la extensión de codos y rodillas, pronosupinación del codo y abducción de la muñeca. El estudio medular mostraba una ligera hipocelularidad con megacariocitos morfológicamente normales, sin alteraciones destacables en otras series hematopoyéticas, sugiriendo una trombocitopenia periférica. Su madre y abuela materna también presentaban una talla baja y un déficit de movilidad del codo (extensión y pronosupinación), sin afectación hematológica. Un sobrino por vía materna presentaba un cuadro clínico semejante al del caso índice, incluyendo talla baja, afectación esquelética, trombocitopenia e hipodontia. Se realizó un estudio de secuenciación masiva (exoma clínico) en ADN de sangre periférica del caso índice con paneles virtuales asociados a rasopatías y trombopenia/trombopatía, y secuenciación Sanger para el análisis de mutaciones puntuales.

Resultado: Se identificó una variante *missense* (c.6478T>C, p.(Cys2160Arg)), en el exón 40 del gen *FLNA*, en hemizigosis. Este cambio, localizado en el dominio ROD2 de la proteína, no está descrito en la literatura científica ni en bases de datos y se clasifica como variante de significado incierto. El estudio de segregación familiar reveló la presencia de esta variante en los tres familiares sintomáticos (sobrino, madre y abuela). En base a estos resultados de segregación familiar, la variante p.(-Cys2160Arg) se reclasificó como variante probablemente patogénica.

Conclusiones:

1. La asignación de patogenicidad de una variante en el gen *FLNA* es un proceso complejo, especialmente en los casos de variantes tipo *missense*, debido a la amplia variabilidad y superposición de características fenotípicas entre los cuadros sindrómicos asociados, y a su transmisión ligada al X con expresión en mujeres portadoras.

2. En las filaminopatías A, la trombocitopenia es un hallazgo reportado ocasionalmente de forma aislada y comúnmente asociado a heterotopia periventricular, una enfermedad severa (letal prenatal o neonatalmente) en los varones y manifestaciones variables en las mujeres. No se describe, sin embargo, como signo asociado a otras filaminopatías sindrómicas. El fenotipo relacionado con la variante c.6478T>C en *FLNA*, en esta familia, incluye una trombocitopenia moderada y defectos estructurales que remedan, parcialmente, el fenotipo de un síndrome otopalatodigital (anomalías de los dedos, restricción del movimiento de las articulaciones de las extremidades y oligohipopontia). Las mujeres portadoras presentar signos clínicos de menor severidad que los varones.

3. La identificación de la variante c.6478T>C en esta familia amplía el espectro mutacional del gen *FLNA*, así como el espectro clínico de las filaminopatías A. Son necesarios, sin embargo, estudios funcionales que confirmen su efecto deletéreo (ganancia o pérdida de función) sobre la proteína y permitan un mayor conocimiento de la patogénesis molecular.

PO-501. Papel del ROTEM® en pacientes con trombopenia y su utilidad en el ahorro de transfusiones de plaquetas

Dolores Beltrán Archilés; Nuria Clarós Barrachina; María Más Esteve; Anna Ferrer Rodrigo; Clara Espinosa Arandis; Mónica Lisseth Torres Macías; Alejandro Freixes García; Katusca Mercedes Buelvas de la Ossa; Carolina Cañigral Ortiz; Juana Clavel Pia; Manuel Fernández-Delgado Momparler; Carmen Freiría Alberte; Adriana Gascón Buj; Luis Serrano Picazo; Diana Margarita Trejos Carvajal; Raimundo García Boyero

Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana

Introducción y objetivo: La tromboelastometría rotacional (ROTEM®), es un método de medición de la calidad de la hemostasia a través de las propiedades viscoelásticas de la formación, firmeza y destrucción de un coágulo sanguíneo. Proporciona una evaluación rápida de la formación del coágulo desde la hemostasia secundaria hasta la lisis del mismo. El objetivo del presente trabajo es analizar el papel del ROTEM® en los pacientes trombocitopénicos y evaluar su posible implicación en la reducción de las transfusiones de plaquetas.

Metodología: Se ha realizado un análisis descriptivo y retrospectivo de la información recogida en “Orion clinic”. La población a estudio son pacientes con un recuento plaquetar inferior a 50.000/μl a los que se ha solicitado un ROTEM®. Posteriormente, se dividen en 2 grupos: el grupo 1 comprendía los pacientes con < 30.000/μl plaquetas y el grupo 2 pacientes con > 30.000/μl plaquetas. El periodo de estudio es de 2 años (enero 2021 y diciembre 2022). Las variables estudiadas han sido: concentración de hemoglobina, recuento plaquetar, hemostasia (TP, TTPA, fibrinógeno), motivo de ingreso, resulta-

do del ROTEM® (evaluamos los parámetros EXTEM, INTEM, FIBTEM y APTEM, comparando dichos parámetros entre ellos) y necesidad de transfusión de plaquetas basándonos en el ROTEM® valorada como la disminución de la amplitud del EXTEM, INTEM y APTEM en comparación con el FIBTEM que estará conservada.

Resultados: De 93 pacientes a los que se solicitó un ROTEM®, 14 han sido incluidos en el estudio por presentar un recuento plaquetar inferior a 50.000/ μ l. De los 14 pacientes, 6 (42 %) presentaban alterados el EXTEM, INTEM y APTEM, siendo el FIBTEM normal, 5 (35 %) presentaban todas las pruebas alteradas y 3 (21 %) presentaban un estudio dentro de la normalidad. El grupo 1 constaba de 5 pacientes. Un paciente presentaba un ROTEM® normal, 3 presentaban todas las pruebas alteradas salvo el FIBTEM, 1 paciente presentaba todo el estudio alterado. En cuanto al segundo grupo, 4 pacientes presentaban todas las determinaciones alteradas (EXTEM, INTEM FIBTEM Y APTEM), 3 presentaban todas las determinaciones alteradas salvo el FIBTEM y otros 2 presentaban todos los parámetros dentro de la normalidad. Se transfundieron 7 (50 %) pacientes (Tabla 1). Dos pertenecían al grupo 1 y 5 pertenecían al grupo 2. Basándonos en los resultados del ROTEM®, solo 4 pacientes presentaban necesidad transfusional según el resultado de la prueba.

Tabla 1. Características de los pacientes transfundidos				
	N.º de paciente	Recuento plaquetar	Diagnóstico/motivo de solicitud del ROTEM®	ROTEM®
Grupo 1	1	14.000/ μ l	UCI, síndrome hemofagocítico	EXTEM, INTEM y APTEM alterado. FIBTEM normal
	2	22.000/ μ l	Desbridamiento de osteosíntesis	EXTEM, INTEM y APTEM alterado. FIBTEM normal
Grupo 2	3	37.000/ μ l	Colocación de TIPS	EXTEM, INTEM y APTEM alterado. FIBTEM normal
	4	48.000/ μ l	UCI inestable, hematuria. Embolización	EXTEM, INTEM y APTEM alterado. FIBTEM normal
	5	41.000/ μ l	Biopsia hepática	EXTEM, INTEM, APTEM y FIBTEM normales
	6	46.000/ μ l	QX de prótesis de aneurisma de Ao abdominal	EXTEM, INTEM, FIBTEM y APTEM alterados
	7	48.000/ μ l	Duodenopancreatometomía cefálica por neo de páncreas	EXTEM, INTEM, FIBTEM y APTEM alterados

Conclusiones:

1. Parece que el ROTEM® puede tener un papel para guiar la necesidad transfusional en el paciente trombocitopénico aunque deberíamos evaluar su resultado con la situación clínica del paciente.
2. Se trata de un estudio con un tamaño muestral pequeño por lo que son necesarios más estudios para poder aportar datos sobre la utilidad del ROTEM® en estos pacientes.

PO-502. Análisis de la prescripción de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en nuestra área de salud, ¿existen diferencias en la prescripción según la edad del paciente?

Sonia Garcés Piquer; Marina Pérez Bravo; Sonia Pi Ruano; Arantxa Ruiz López; Fernando Benito; Pablo Lorente Alegre; Carmen Mas Ochoa; Aima Lancharro Anchel; Inmaculada García Navarro; Carolina Villegas Daros; Rosalía de la Puerta Paula; Francisca López Chuliá

Hospital Arnau de Vilanova-Llíria. Valencia

Introducción: La prescripción de ACOD ha mostrado un crecimiento significativo en pacientes con Fibrilación auricular no valvular (FANV), bien como tratamiento anticoagulante de inicio, bien como alternativa en casos de mal control de la terapia anticoagulante con antivitaminas K (AVK). Los distintos estudios publicados tanto los ensayos clínicos (ARISTOTLE, ROCKET-AF, RE-LY, ENGAGE-AF) como los estudios en vida real, confirman un balance riesgo/beneficio a favor de su uso también en pacientes de edad avanzada. Los cuatro fármacos disponibles en la actualidad (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y edoxabán) tienen perfectamente definidos los criterios de dosificación y ajuste de dosis en sus fichas técnicas. No obstante, gracias a la mayor experiencia de uso adquirida por los facultativos prescriptores y al gran número de publicaciones disponibles, existe un mayor conocimiento de las características farmacológicas de cada uno de ellos, lo que permite adaptar su prescripción a diversas características concretas de los pacientes (edad, polifarmacia, función renal, antecedentes hemorrágicos, etc.).

Objetivos: Analizar, por grupos de edad, la prescripción que se realiza de los ACOD en nuestra área de salud por parte de las distintas especialidades implicadas (Hematología, Cardiología, Neurología, Medicina Interna y Urgencias), con la finalidad de conocer si la edad constituye un criterio que condiciona, de forma significativa, su prescripción.

Métodos: Analizamos el registro de pacientes anticoagulados con ACOD en nuestra área de salud a partir del 2018 por considerar que en ese momento había disponibilidad y experiencia de uso de los cuatro fármacos mencionados. Realizamos el análisis de dos grupos separados por edad, pacientes menores de 80 años y pacientes de 80 años en adelante, a lo que añadimos un análisis específico del subgrupo de pacientes de edad mayor o igual a 90 años.

Resultados: En la [tabla 1](#) se muestran las principales características de los pacientes por grupos de edad. Se analizaron un total de 1750 pacientes anticoagulados únicamente con ACOD desde enero de 2018 hasta la actualidad (mayo de 2013), la distribución de los anticoagulantes utilizados según grupos de edad se recoge en la [figura 1](#), incluido el subanálisis que realizamos de los pacientes de 90 o más años. Cabe destacar una diferencia en la distribución por sexos en los grupos estudiados, en el grupo de menores de 80 años, el 61 % de los pacientes son varones proporción que se invierte en el grupo de los mayores de 80 años (54 % mujeres). En cuanto a la distribución de la prescripción de los anticoagulantes orales, se confirma un significativo aumento de la prescripción de apixabán conforme aumenta la edad de los pacientes, así en el grupo de menores de 80 años, el 39 % de los pacientes están anticoagulados con apixabán, mientras que en entre los pacientes \geq de 80 años, el 56 % están anticoagulados con apixabán. En el subgrupo de pacientes mayores de 90 años el porcentaje de pacientes anticoagulados con apixabán asciende al 65 %. No se objetiva un aumento similar en el resto de fármacos.

Tabla 1. Características de los pacientes		
	Grupo < 80 ^a	Grupo \geq 80
N.º pacientes	1012	738
Sexo (H/M)	622/393	343/395
Edad mediana (rango)	72 (26-79)	85 (80-99)
Filtrado glomerular (ml/min) (rango)	80 (19-122)	60 (5-96)

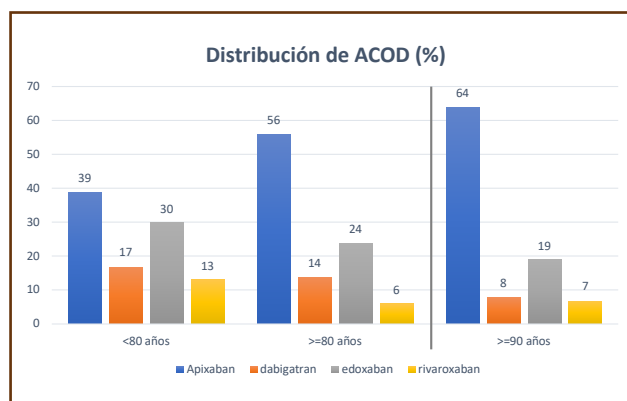


Fig. 1. Distribución de ACOD por edades.

Conclusiones:

1. Existen diferencias significativas en la prescripción que se realiza de los ACOD en función de la edad de los pacientes.
2. La edad avanzada se asocia a un mayor riesgo hemorrágico, deterioro de la función renal y fragilidad clínica, circunstancias que condicionan la elección del anticoagulante.

3. El mayor conocimiento de las diferencias en los perfiles de seguridad de estos tratamientos permiten adaptar el fármaco a las condiciones clínicas del paciente.

PO-503. Circuito de manejo de anticoagulación oral en paciente hospitalizado en el Hospital Universitario Clínico San Cecilio

Beatriz Mesa Simón; Rosario Nieves Leyva Ferrer; Ángela Martínez Hellín; Pablo González Navarro

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

Introducción: Cada vez es mayor en nuestro país el número de pacientes anticoagulados. Cuando alguno de estos pacientes precisa ingreso hospitalario es de vital importancia tener establecido un circuito de comunicación y actuación entre médicos responsables del paciente, enfermeros y hematólogos de cara a mantener un buen control y seguimiento de la terapia anticoagulante durante el ingreso.

Objetivo: Explicar el circuito de anticoagulación tanto con AVK como con ACOD que se ha creado en nuestro hospital de cara a mantener ante todo la seguridad del paciente.

Materiales y métodos: Presentamos aquí el circuito creado en nuestro hospital.

Resultados: Primero el médico de hospitalización responsable del paciente realizará una hoja de interconsulta a Hematología para inicio/control de terapia anticoagulante que deberá incluir el motivo de la anticoagulación, peso del paciente, si presenta insuficiencia renal, dosis previa si ya tomaba AVK. El hematólogo realizará la pauta de tratamiento anticoagulante oral en el programa informático TAONET, pautando en sistema informático para prescripción farmacéutica (PRISMA) el tratamiento prescrito (acenocumarol o warfarina) especificando en dosis: “según Hematología” y, en caso de no encontrarse bajo tratamiento con heparina, la pautará si lo considera oportuno. El personal de enfermería tiene completo acceso al programa de prescripción de anticoagulante y será el encargado de imprimir la pauta. Una vez administrada la medicación al paciente, el personal de enfermería registrará en la dispensación del fármaco especificando en observaciones qué dosis se ha administrado, así se quedaría registrada la dosis exacta administrada cada día que, lógicamente, debe coincidir con la pauta prescrita. El día indicado en la pauta de como “control”, el personal de enfermería realizará el control de INR por punción capilar y lo introducirá en el propio programa. En aquellos Servicios en los que no se disponga de microINR para realización de control capilar o aquellos pacientes en los que dé error y no emita resultados, se realizará el control de coagulación en sangre venosa para lo cual, el médico responsable del paciente realizará una petición analítica de coagulación básica. Serán el médico del paciente o el personal de enfermería los responsables de informar el resultado al busca de Hematología. En caso de que el facultativo responsable del paciente realice modificaciones sobre el tratamiento prescrito por Hematología será responsable de comunicar dichos cambios al hematólogo mediante el busca de

terapia anticoagulante además de, en el tratamiento prescrito en PRISMA, añadir una nota indicando “modificado por... , se notifica a Hematología”. Con esta medida se pretende que el Servicio de Farmacia tenga la certeza de que no se trata de un error sino de algo premeditado.

Conclusiones: Con este circuito de anticoagulación para el paciente hospitalizado hemos intentado reducir al máximo la posibilidad de error en la prescripción/administración de anticoagulación oral del paciente y con ello disminuir la yatrogenia ocasionada por una mala organización entre servicios. Destacar la importancia del papel de enfermería que hace de eslabón entre especialistas y hematólogos en concreto para que esto sea así.

PO-504. TTPA alargado que conlleva diagnóstico de trombocitemia esencial enmascarando hemofilia A leve

Elena Jurado Vinteño; Nieves Alonso Escobar; Daniela Varea Calero; Andrea Hurtado Villanueva; Isabel Fernández Prieto; Yolanda Cabanillas Núñez; Javier Campano Val; María Soledad Casado Calderón; Elena Cobos González; Celia Crespo Núñez; María Dolores de la Maya Retamar; Elena Delgado Casado; Carla Guillén Sarmiento; Jorge Groiss Buiza; Carolina López-Santamaría Castro; María Belén Moreno Risco; Rafael Ramos Fernández de Soria; María del Rosario Rincón Ferrari; José Manuel Vagace Valero

Hospital Universitario Badajoz. Badajoz

Introducción: En la trombocitemia esencial se describe la asociación con Enfermedad Von Willebrand (EVW) adquirida. Por otra parte, la hemofilia A leve puede pasar desapercibida si no hay antecedentes familiares, el paciente no se ha sometido a ningún procedimiento quirúrgico de riesgo hemorrágico y carece de clínica. La presencia de ambas patologías aunque inusual, debe tenerse en cuenta en función de la evolución clínico analítica.

Caso clínico: Presentamos un paciente (pac), 62 años, antecedentes de obesidad, HTA y DLP, derivado en 2014 a consulta para estudio de TTPA alargado (46.8s N < 38 s). No clínica de sangrado espontáneo. Intervenido de pólipos nasales (1991), cataratas (2016, 2017), sin complicaciones. Descartada trombocitosis secundaria por M. Interna. Plaquetas 655.000/mm³, VPM 7.2 fl (cifra en ascenso desde 2011). Frotis de sangre periférica sugestivo de Síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC). Se solicita TTPA mezclas 1: 1: pac: control: 36.4S. Corrige. Factores de coagulación de la vía intrínseca, FVIII:C 32 %. FXI, FIX, FXII normales. VWF: CoR 51 %, VWF: Ag 84 %, Tiempo de obturación (T.O.) en PFA (analizador función plaquetaria), cartucho colágeno-EPI 194 s(90-160), cartucho colágeno-ADP 147 s(75-114). Multímeros de FVW patrón normal. Solicitada mutación V617F del gen JAK2, positiva. Tras confirmación de diagnóstico de trombocitemia esencial y posible EVW adquirida con VWF: CoR > 30 %, y edad, se inicia Hydrea® En controles posteriores, la cifra de plaquetas se normaliza, FVW:CoR de 65 % hasta 90 %. FVIII:C cifra máxima 47 %. El paciente no asiste regularmente a consulta, viene la pandemia pero dado que el FVIII se

mantiene oscilante pero FVIII:C < 50 %, se solicita estudio del gen del Factor VIII detectándose la mutación F8(NM_000132.3): c.6622C>G p.(Gln2208Glu), considerada patogénica asociada a Hemofilia A leve, pendiente de confirmación en su hermano con nivel de FVIII:C 35 %, % compatible con Hemofilia A leve

Discusión: De los SMPC, la trombocitemia esencial es la que con mayor frecuencia se asocia a EVW Adquirida. Es frecuente la ausencia de multímeros de alto peso molecular del FVW, atribuido a aumento de proteólisis por proteasas plaquetarias, siendo el tipo 2A el principal subtipo en estos casos. En nuestro paciente se atribuyeron las alteraciones en FVIII:C, FVW, PFA al SMPC y el patrón de multímeros era normal. Pero con el seguimiento de estos parámetros se ha llegado al diagnóstico de hemofilia A leve. Es importante en el estudio de TTPA alargado, tener en cuenta otras posibles alteraciones presentes, como elevación de la cifra de plaquetas, no referida inicialmente en la derivación del paciente. En el seguimiento de la trombocitemia esencial, la evolución del FVIII no normalizada simultáneamente a las plaquetas como nuestro caso, nos debe hacer pensar en otras posibilidades diagnósticas. A destacar que en adultos es posible la existencia de coagulopatías congénitas leves, lo que podría ayudar en su manejo específico y contribuir al diagnóstico de familiares con consecuencias beneficiosas.

PO-505. Hemofilia adquirida en el posparto

Jone Alberdi Ballina; Javier Larreina Pérez; María Pilar Rabasa Baraibar; Monserrat Pérez Hernández; Pilar Pérez Herrera; Andrea Campeny Najara; Ada Esteban Figuerola; Jesús Feliu Sánchez; Ricardo García Muñoz; Mar Hermosilla Hernández; Elia Pilar Barrio Terrazas; Sofía Rincón López; María José Nájera Irazu

Hospital San Pedro. Logroño

Introducción: La hemofilia adquirida (AH) es una enfermedad autoinmune infrecuente que se manifiesta con sangrado grave y súbito en aquellos sin coagulopatía previa. Está mediada por anticuerpos dirigidos contra el factor VIII. Aproximadamente en un 50 % de los casos se desconoce la causa y en el resto se encuentran factores concomitantes: lupus, artritis reumatoide, fármacos, embarazo o neoplasia. La sospecha viene dada por la presencia de una hemorragia grave asociado a un alargamiento de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) que no corrige con plasma. El tratamiento consiste en lograr la hemostasia con tratamiento sustitutivo y erradicar el anticuerpo con inmunosupresión.

Objetivo: Describir el caso de una enfermedad poco habitual como la hemofilia adquirida en el embarazo.

Metodología: Se presenta el caso de una mujer de 35 años que presenta una hemorragia posparto tardía tras parto gemelar con necesidad de politransfusión de concentrado de hemáties y plasma fresco, colocación de balón de Bakri y embolización de ambas arterias uterinas.

Resultados: Una semana después de la cesárea, sin complicaciones, presenta un sangrado puerperal acompañado de una hemoglobina (Hb) de 9,2 g/dL y un alargamiento de TTPA que no

corrige con plasma. Junto al tratamiento hemostático con balón de Bakri y embolización de arterias uterinas, se inicia tratamiento con factor VIII recombinante tras objetivar 0,9 % de FVIII, sustituyéndolo por factor VIIa recombinante (rFVIIa) a 90 µg/kg tras la posterior detección de un anticuerpo anti-FVIII (34,2 UBth/ml). Se añade Prednisona (PDN) 1 mg/kg día y tras resolución de hemorragia se suspende el rFVIIa. Tras cinco meses con pauta descendente de corticoterapia no se alcanza respuesta completa (FVIII 13,5 % e inhibidor 3,6 UBth/ml), por lo que, a pesar de la ausencia de clínica hemorrágica, se decide asociar Ciclofosfamida 2 mg/kg/día a 10 mg de PDN. Después de cinco meses de tratamiento combinado, disminuyendo Ciclofosfamida a 1 mg/kg/día, se obtienen los siguientes resultados: FVIII 34 %, inhibidor 0,47 UBth/ml, TTPA ratio 1,30. Ante los hallazgos se opta por una tercera línea de tratamiento con Rituximab 375 mg/m²/semanal y tras cuatro dosis se consigue aumento de FVIII a 41 % y una disminución a 0,08 UBth/ml de inhibidor sin complicaciones hemorrágicas, de manera que se decide seguimiento analítico sin continuar tratamiento activo.

Conclusiones: El inhibidor adquirido posparto desaparece espontáneamente en 60-100 % de los casos en unos 30 meses, pero también puede provocar un sangrado posparto. Ante una hemorragia grave con alargamiento de TTPA se debe realizar un test de mezclas que ayude a la determinación de déficit de factores y presencia de inhibidores; en caso de confirmar una AH hay que iniciar de forma urgente tratamiento hemostático y erradicador, ya que la tasa de mortalidad asciende a un 40 % en los no tratados. La recaída del inhibidor puede ocurrir en el 20-40 % de los casos desde el cese de la terapia inmunosupresora por lo que una vez erradicado el anticuerpo se deben monitorizar el TTPA, FVIII e inhibidor durante 2 años.

ferencia de aproximadamente 210.000 habitantes y edad media de 50,14 años. Se han incluido los pacientes que recibieron tratamiento con IG, recogiendo datos demográficos, servicio prescriptor e indicación, antecedentes de inmunosupresión y niveles de IG previos, dosificación, necesidad de premedicación y efectos adversos. Se consideró alto nivel de evidencia a nivel I según última edición (2019) de guía de Indicaciones Clínicas de Aféresis Terapéutica.

Resultados: Se prescribió tratamiento con IG a 51 pacientes (57 % varones) con una mediana de edad de 65,62 años (RIQ 48,67-74,07). Se administraron IG en 435 ocasiones, un total de 10.189,7 g y un consumo medio de 199,7 g/persona/año, mostrándose los diagnósticos y servicios prescriptores en la [tabla 1](#). Un 23 % había recibido tratamiento inmunosupresor previo, mayoritariamente con anti-CD20. Las IG constituyeron un tratamiento agudo en 23 pacientes, principalmente basado en estrategias de inmunomodulación (74 %), con una tasa de respuesta evidente del 39 % y probable del 13 %. Predominó la posología de 0,4 mg/kg/día y la vía intravenosa, usándose en un paciente la vía subcutánea con buena adherencia. Se administró premedicación a 16 pacientes, justificándose sólo en 1 de ellos por reacción infusional previa. Se obtuvo un beneficio clínico en 36 pacientes (71 %) con una tasa de efectos adversos del 22 %, todos de grado 1 excepto un caso de hipertensión grado 3 ([Tabla 2](#), ver página siguiente). Según indicaciones aprobadas en ficha técnica, un 44 % de los pacientes recibieron tratamiento fuera de indicación, y un 27 % de ellas en situaciones con bajo nivel de evidencia ([Tabla 3](#), ver página siguiente), datos similares a otras series previas. En nuestro centro, los costes directos de dicho tratamiento ascendieron a una media de 9989,90€/paciente/año, con un total de más de 500.000€.

PO-506. Análisis del uso de inmunoglobulinas en un centro hospitalario de segundo nivel durante el año 2022

Daniel García-Bordallo Collado; Andrea Dorado López; Álvaro Orenzo Vizcaya; Jaime Gulín Davila; Paula Sar Fuentes; Laura González Suárez; Eva Sánchez Correidoira; Esperanza Lavilla Rubira

Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

Introducción: La administración de preparados de inmunoglobulinas (IG) se basa en dos tipos de estrategias: reposición de déficits y capacidad de inmunomodulación. Su uso ha ido aumentando en los últimos años, siendo importante optimizar su utilización por sus posibles efectos adversos (EA), su alto coste y la limitación en su producción.

Objetivos: Analizar el uso de IG en nuestro centro durante el último año con el fin de cuantificar los costes directos que conlleva y plantear métodos con los cuales optimizar su utilización intrahospitalaria.

Material y métodos: Estudio transversal descriptivo sobre el uso de IG, excluyendo la profilaxis gestacional, durante el año 2022 en un hospital de segundo nivel, con una población de re-

Tabla 1. Desglose de diagnósticos y servicios prescriptores de IG

Diagnósticos (n, %)		Servicio prescriptor (n, %)	
PTI	10 (20 %)	Hematología	22 (43 %)
Síndrome Guillain-Barré	7 (14 %)	Neurología	16 (31 %)
Neurológico, otros	7 (14 %)	Medicina Interna	5 (10 %)
Miastenia <i>gravis</i>	5 (10 %)	Reumatología	3 (6 %)
Inmunodeficiencia	5 (10 %)	Neumología	2 (4 %)
Reumatológico	5 (10 %)	Dermatología	1 (2 %)
Linfoma no Hodgkin	4 (7 %)	UCI	1 (2 %)
Otros	4 (7 %)	Pediatría	1 (2 %)
Mieloma múltiple	2 (4 %)		
LLC	2 (4 %)		

PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; LLC: leucemia linfática crónica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 2. Efectos adversos (EA) secundarios al tratamiento con IG										
	CUT		GI		CV		NRL		Otros	
Grado 1	1	Eritema local	1	Náuseas	0		5	Mareo (1), Cefalea (4)	1	Fiebre
Grado 2	0		1	Vómitos	0		1	Meningitis aséptica	0	
Grado 3	0		0		1	HTA	0		0	
Grado 4	0		0		0		0		0	
Total	1		2		1		6		1	

CUT: cutáneo; GI: gastrointestinal; CV: cardiovascular; NRL: neurológico.

Tabla 3. Desglose de diagnósticos en función de indicación en ficha técnica y nivel de evidencia	
Indicaciones en ficha técnica	33 (65 %)
Púrpura trombocitopénica idiopática	10 (30 %)
Inmunodeficiencias secundarias	8 (24 %)
Síndrome Guillain-Barré	7 (21 %)
Inmunodeficiencias primarias	5 (15 %)
Enfermedad Kawasaki	1 (3 %)
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	1 (3 %)
Neuropatía motora multifocal	1 (3 %)
Indicaciones fuera de ficha técnica con alto nivel de evidencia	5 (10 %)
Miastenia <i>gravis</i>	5 (10 %)
Indicaciones fuera de ficha técnica con bajo nivel de evidencia	13 (25 %)
Síndrome hemofagocítico / síndrome activación macrofágica	2 (15 %)
Alteraciones sensitivas inespecíficas no filiadas	1 (7 %)
Mononeuritis múltiple	1 (7 %)
LES con afectación neurológica	1 (7 %)
Enfermedad motoneurona tipo ELA	1 (7 %)
Vasculitis sistémica	1 (7 %)
Síndrome antisintetasa	1 (7 %)
Síndrome Miller-Fisher incompleto	1 (7 %)
Síndrome paraneoplásico anti-Ro positivo	1 (7 %)
Síndrome autoinflamatorio no filiado	1 (7 %)
Polimiositis	1 (7 %)
Escleredema Buschke	1 (7 %)

Conclusiones: Nuestros datos corroboran la diversidad en la indicación y el alto coste del uso de IG. El abordaje multidisciplinar junto a farmacéuticos, inmunólogos y resto de especialidades implicadas es necesario de cara a optimizar su utilización y reducir su impacto económico. La administración subcutánea puede ser coste-efectiva en pacientes con posologías crónicas que puedan recibir un entrenamiento adecuado, reduciendo la carga asistencial, los costes y mejorando su calidad de vida.

PO-507. Estudio de las discrepancias genotipo/fenotipo en la enfermedad de Gaucher tipo 1 mediante la aplicación de herramientas de inteligencia artificial

Irene Serrano Gonzalo¹; Laura López de Frutos¹; Esther Valero Tena²; Mercedes Roca Espiau¹; Marcio Andrade Campos³; David Iñiguez Dieste⁴; Pilar Giraldo Castellano¹

¹Fundación FEETEG. Zaragoza. ²Hospital MAZ. Zaragoza. ³IMIM-Parc Salut Mar. Barcelona. ⁴Universidad de Zaragoza. Zaragoza

Introducción: Es bien conocida la amplia variabilidad clínica en la enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1)(OMIM#230800) con una correlación genotipo/fenotipo imperfecta relacionada con las variants en el gen *GBA1* (MIM*606463). La aplicación de herramientas computacionales y técnicas de redes complejas para el análisis de datos podría proporcionar nuevas perspectivas y conocimientos sobre las complejas y numerosas relaciones entre diferentes variables y las manifestaciones de la enfermedad

Objetivo: El objetivo de este estudio es evaluar las diferencias en las manifestaciones clínicas al diagnóstico y en el seguimiento en la cohorte de pacientes españoles con EG1 con genotipo heterocigoto diferente del más común en nuestros pacientes NM_000157:c.[1226A>G]; [1448T>C].

Pacientes y métodos: El Registro Español de la Enfermedad de Gaucher (SGDR) activo desde 1996 y en él que se recogen datos demográficos, clínicos, genéticos, analíticos y de imagen de 434 pacientes, de los cuales 374 corresponden a EG1. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos al diagnóstico, para la correlación entre variables cuantitativas se utilizó la t de Student en muestras independientes y se aplicaron algoritmos *random forest* para obtener modelos predictivos.

Resultados: Las frecuencias alélicas más prevalentes del total de alelos fueron, c.[1226A>G] (75 %) seguido de c.[1448T>C] (18,5 %). Sin embargo, 195 GD1 (52,13 %) tienen un genotipo heterocigoto *GBA1* diferente de NM_000157:c.[1226A>G]; [1448T>C], las variantes patogénicas más comunes son c.[1226A>G]; [84insG], c.[1226A>G]; [721G>A], c.[1226A>G]; [del], c.[1246G>A]; [1342G>C]. La proporción entre sexos es de 1:0,8 (:) y más de la mitad de los pacientes (55,41 %) fueron diagnosticados después del año 2000. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 27,18 años (Q1-Q3:10,0-42,25) y la edad media al inicio del tratamiento 30,89 años (Q1-Q3:17,0-45,0). 36 pacientes (18,70 %) estaban esplenectomizados. Durante el seguimiento, 8 pacientes (4,10 %) desarrollaron gammopatía monoclonal de significado indeterminado y el mismo porcentaje desarrolló enfermedad de Parkinson o neoplasias malignas, 20 pacientes (10,22 %) desarrollaron colelitiasis y 41 pacientes (21,05 %) otras comorbilidades. La incidencia de fallecimientos antes del estudio fue del 6,66 % (13 pacientes). En cuanto a la enfermedad ósea, 44 pacientes (22,51 %) presentaban infiltración en médula ósea avanzada y desarrollaron complicaciones esqueléticas. 85 (44,0 %) presentaban diferente grado de pérdida de densidad mineral ósea. Se identificó correlación entre esplenectomía y enfermedad ósea ($p = 0,005$). En relación a la correlación genotipo-fenotipo, los pacientes con genotipo en *GBA1* diferente de c.[1226A>G]; [1448T>C] mostraron una diferencia significativa en la infiltración de la médula ósea y complicaciones óseas frente a los homocigotos [1226A>G] y heterocigotos c.[1226A>G]; [1448T>C] ($p = 0,017$) y, también se correlaciona con la incidencia de crisis óseas durante la terapia ($p = 0,0001$) y con el desarrollo de enfermedad de Parkinson ($p = 0,0001$).

Conclusión: En este estudio la aplicación de algoritmos de Random Forest evidencia que los pacientes con genotipos diferentes de NM_000157:c.[1226A>G]; [1448T>C] tienen peores indicadores clínicos.

Financiación: este trabajo ha sido parcialmente realizado con una ayuda de la feeteg.

PO-508. ¡Calentad al paciente! Tratamiento de una pancitopenia de causa poco frecuente. A propósito de un caso

Maria Solsona Gadea; Elisa González Forster; Montserrat Meseguer Medà; Rubén Berruero Moreno; Albert Catala Temprano; Ariadna Borrás Martínez; Aleix Soler García; Anna Ruiz Llobet

Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona

Introducción: La pancitopenia secundaria a hipotermia es una entidad poco frecuente y potencialmente grave. Dicha asociación se ha descrito en humanos, sobre todo con hipotermias accidentales o médicamente inducidas. La asociación entre hipotermia central y pancitopenia está menos descrita. Se postula que esta entidad puede estar infradiagnosticada, especialmente en casos con citopenias leves.

Objetivo: Presentar un caso de pancitopenia e hipotermia.

Métodos: Revisión de un caso.

Resultados: Paciente de 10 años que ingresa por pancitopenia. Antecedente de prematuridad extrema de 25 sg, hemorragia intraventricular grave con hidrocefalia tabicada y daño cerebral adquirido grave. En tratamiento con antiepilépticos por epilepsia refractaria. Acude a urgencias por episodio convulsivo. Se objetiva hipotermia (T^a rectal 33°C), y pancitopenia con macrocitosis: Hb 11.3 g/dL, VCM 88 fL, plaquetas 31.000/mmcc, leucocitos 2.900/mmcc (linfocitos 1.800/mmcc, neutrófilos 900/mmcc). Se amplía estudio con morfología periférica que es normal, sin células atípicas. Bioquímica hepática y renal, perfil de lisis tumoral, estudio de hemoglobinas, metabolismo del hierro, ácido fólico, vitamina B12, función tiroidea, reactantes de fase aguda, parámetros de hemólisis, test de Coombs y serologías víricas con resultados dentro de la normalidad. Se descarta intoxicación por antiepilépticos. Se evidencia una mejoría progresiva del hemograma coincidiendo con un óptimo control térmico con medidas físicas. A los 15 días, presenta una normalización del hemograma, sin identificar otra causa subyacente. Dos meses más tarde consulta por aparición de petequias objetivándose nuevamente pancitopenia, coincidiendo con un nuevo episodio de disregulación térmica. Dichos episodios se atribuyen a las alteraciones neurológicas de nuestra paciente. Tras mejorar el control térmico, se constata una normalización del hemograma, confirmando la sospecha diagnóstica inicial.

Conclusiones: La pancitopenia por hipotermia central es una entidad infrecuente pero relevante. Es importante reconocer a estos pacientes para poder ofrecerles medidas terapéuticas adecuadas y mejorar la repercusión a nivel hematológico, así como evitar pruebas complementarias y tratamientos innecesarios. Es de interés considerar esta entidad en pacientes con alteraciones graves neurológicas asociadas a disregulación térmica con citopenias asociadas.

PO-509. Desarrollo de mieloma múltiple en paciente con tumor del estroma gastrointestinal tratado con imatinib. ¿Existe relación causal o incidental?

Carmen Herrero Carrasco; Alba Manasa González Arias; Lorena Rico Taverna; Cristina Jacome Yero; Sandra García Lazaro; María del Mar Díaz Goizueta; Rosalía Rodríguez González; María José Requena Rodríguez; Lorena Ábalo Pérez; Margarita Berberana Fernández de Murias; Rosalía Rianza Grau; María Luisa Bengochea Casado; Pedro Sánchez Godoy

Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Introducción: El mesilato de imatinib (inhibidor de la tirosina kinasa (ITK)), es un tratamiento de neoplasias, como leucemia mieloide crónica (LMC) y tumores del estroma gastrointestinal (GIST). La coexistencia de mieloma múltiple (MM) junto LMC y/o GIST, tras tratamiento con Imatinib, es un hallazgo infrecuente. Desde el 2002, tan solo se han reportado 31 casos en la literatura. El origen es desconocido requiriendo mayor investigación para una mejor comprensión

Objetivos: Evidenciar la relación causal entre la utilización de Imatinib y desarrollo de MM, mediante la revisión bibliografía y presentación de un caso.

Métodos: Se ha realizado una búsqueda en la literatura científica en bases de datos PubMed-Medline, y EMBASE de los últimos 20 años sobre desarrollo de MM en pacientes con LMC/GIST en tratamiento con Imatinib, se han seleccionado 31. Describimos el caso inusual de una paciente tratada con ITK que desarrolló Mieloma Múltiple (MM) a los 36 meses del diagnóstico de GIST.

Resultados: Mujer de 66 años diagnosticada en 2020 de GIST irsecable con positividad de CD117 (C-KIT) y DOG-1. A los 36 meses del Imatinib y resección quirúrgica, presenta bultoma en región frontal, confirmándose tras biopsia plasmocitoma óseo con gammapatía monoclonal tipo IgG Lambda 2.6 g/dl, y lesiones osteolíticas en PET/RNM. Se descarta metástasis en 3 biopsias de médula ósea, a pesar del discreto aumento de células plasmáticas (CP). Presenta buena función renal, sin hipercalcemia ni otras citopenias. Finalmente se diagnostica de plasmocitoma macrofocal / MM. Se continua con Imatinib, e inicia tratamiento de MM (VRD), con buena evolución. Ante este caso se plantean una serie de hipótesis. Existen varias vías de señalización en ITK (BCR-ABL1, c-KIT, PGFR α/β , Jak2 y Erk1/2). El imatinib inhibe la proliferación de células de MM deteniendo la progresión del ciclo celular. A demás probablemente presente un efecto estimulante sobre las CP a través de la activación de las proteínas quinasas (Erk1/2). Otra hipótesis, el Imatinib induzca a un fenotipo de CP anormales (CD19-, CD 56+), característico de gammapatía monoclonal. Autores surgen la necesidad de monitorizar a los pacientes con imatinib mediante electroforesis de proteínas en suero. Dado que el MM es de progresión lenta, los pacientes pueden presentar deterioro del sistema inmune con la edad MM impidiendo su capacidad de destruir células malignas. Pudiendo coexistir neoplasias de manera simultánea como el caso de LMC y/o GIST con MM.

Conclusiones:

1. Existen estudios entre el Imatinib y el desarrollo de MM, particularmente en la LMC/ GIST.
2. Aunque la coexistencia de ambas enfermedades no presenta una evidencia clara, pudiendo ser de causa multifactorial, se podría planear la monitorización con electroforesis en pacientes con Imatinib.
3. Ante la presencia de pacientes con múltiples cánceres tratados con imatinib hay que pensar en el posible origen farmacológico. Evaluando los riesgos y beneficios de las opciones de tratamiento de cada caso. Sin embargo se precisa estudios posteriores que corroboren esta evidencia.

PLAQUETAS / BIOLOGÍA VASCULAR

PO-510. Proyecto de abordaje integral del paciente con PTI: proyecto PERSPECTIVA

Blanca Sánchez-González¹; Eva Mingot Castellano²; David Valcarcel Ferrerías³; María Teresa Álvarez Román⁴; Vicente Escudera Villaplana⁵

¹Servicio de Hematología. Hospital del Mar. Barcelona. ²Instituto de Biomedicina de Sevilla. IBI/S/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC. Universidad de

Sevilla. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ³Servicio de Hematología. Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO). Barcelona. ⁴Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ⁵Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La trombocitopenia inmune (PTI) es una enfermedad hematológica que se caracteriza por la destrucción de las plaquetas y se encuentra mediada por un proceso inmunológico. El recuento de plaquetas es de menos de $100 \times 10^9 /L$ en la PTI, no existiendo evidencia de otras causas cuando se asocia a PTI primaria. Se clasifica en: PTI de nuevo diagnóstico (0-3 meses de evolución), persistente (de 3 a 12 meses) y crónica (más de 12 meses). El seguimiento y tratamiento de la enfermedad es muy complejo y afecta a la calidad de vida de los pacientes que la sufren. Cuando los pacientes desarrollan PTI persistente y crónica requieren un abordaje oportuno multidisciplinar y una rápida toma de decisiones para evitar graves complicaciones. Además, para un adecuado manejo es esencial tener en cuenta los aspectos individuales de cada paciente que pueden impactar en su calidad de vida.

Objetivos: El objetivo de nuestro proyecto, denominado PERSPECTIVA, es el de mejorar el abordaje del paciente con PTI elaborando un documento de recomendaciones de consulta para los profesionales sanitarios que contenga los factores esenciales de la PTI tanto desde la perspectiva asistencial como desde la del paciente y así poder mejorar la atención global de los pacientes con esta enfermedad.

Métodos: Para el desarrollo del proyecto se formaron dos grupos de trabajo, uno centrado en la perspectiva a nivel asistencial, que contó con un gestor sanitario entre sus miembros, y otro grupo centrado en la perspectiva del paciente, que incorporó un representante de pacientes entre sus participantes (Fig. 1, ver página siguiente). Los grupos estuvieron compuestos de especialistas en hematología, farmacéuticos hospitalarios y profesionales de enfermería; todos ellos colaboraron para conseguir un documento de referencia que contribuya a la mejora del abordaje de la enfermedad en España. El proyecto constó de varias reuniones en las que se desarrolló el documento, que cuenta con una versión extendida y otra reducida compuesta por una serie de indicadores que permitan evaluar la situación de partida del hospital.

Resultados: Los resultados de este proyecto están permitiendo la elaboración de un documento que recoge las indicaciones del grupo de trabajo en el campo de la PTI para mejorar el abordaje global del paciente con esta enfermedad. Documento que cuenta con una versión extendida y otra reducida compuesta por una serie de indicadores que permitan evaluar la situación de partida del hospital y los puntos a mejorar.

Conclusiones: Nuestro trabajo permitirá redactar un documento de ayuda al abordaje integral del paciente con PTI en la práctica asistencial habitual.

Conflictos de interés: BSG: consultor/speaker bureau para Novartis, Amgen, Takeda, Argenx, Sobi and Grifols; EMC: consultor/speaker bureau para Novartis, Amgen, Takeda, Novonordisk, Sobi and Grifols; DVF: consultor/speaker bureau para Novartis, Amgen, MSD, SOBI, Grifols; MTAR: Novartis, Amgen, Takeda, Novonordisk, Sobi and Grifols; VEV: Novartis, Amgen, Takeda, Novonordisk, Sobi and Grifols.



Fig. 1. Fases del desarrollo del proyecto PERSPECTIVA.

PO-511. Trombocitopenia inmune en contexto de infección COVID-19 grave

C. Loredó Álvarez; O. Castro González; J. R. Corte Buelga; A. Bernardo Gutiérrez; D. Martínez Carballeira; A. Caro Gómez; S. García Ferreiro; I. Hernández de Castro; G. Flórez Meana; A. Porro Camarero; C. Rodríguez de Miñón; I. Soto Ortega

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción: La trombocitopenia inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida caracterizada por una disregulación celular y humoral que conduce a defectos de producción e incremento de la destrucción de plaquetas. Se define por un recuento plaquetario < 100.000/mcL en ausencia de cualquier causa o trastorno subyacente (PTI primaria) o relacionado con otros sucesos (PTI secundaria).

Objetivos: Mostrar cómo la infección por SARS-CoV-2 puede producir una importante y duradera disregulación inmunitaria con repercusión, entre otros sistemas orgánicos, en el número y funcionalismo plaquetarios.

Pacientes y métodos: Se presenta este caso por la complejidad que entraña el manejo de una PTI secundaria a infección COVID-19 y refractaria al tratamiento.

Resultados: Varón de raza blanca y 46 años con antecedentes de hipertensión arterial. Sin hábitos tóxicos y sin medicación crónica. En enero de 2022 consulta por clínica de 8 días de disnea, odinofagia, sudoración y náuseas; en los últimos 3 días asociaba

diarrea líquida y amarillenta. Refiere que su esposa ha resultado positiva para SARS-CoV-2. Paciente sin vacunación previa. IMC: 29,38 kg/cm², SpO₂ 92 %, crepitantes bilaterales. La radiografía de tórax presentaba infiltrados periféricos en campos pulmonares medios e inferiores. PCR para SARS-CoV-2 positiva genotipo B.1.1.529 (ómicron). Ingresa con diagnóstico de neumonía COVID-19 e hipoxemia. Por evolución clínica desfavorable recibe tocilizumab y es trasladado a la UCI, presentando un shock séptico y una trombocitopenia progresiva (39.000/mcL) coincidiendo con las graves complicaciones infecciosas, sin síntomas hemorrágicos, resolviéndose a medida que mejora su situación clínica. A partir de marzo, de nuevo desarrolla trombocitopenia, grave y refractaria a todos los tratamientos aplicados y que llega a 1.000/mcL, solicitando consulta a Hematología. Desde entonces el paciente recibió tratamiento con corticoides, IgIV y romiplostim sin resultado. Los estudios destinados a valorar patología de base permitieron diagnosticarle de hipotiroidismo autoinmune y obtener un HLA B27 positivo en el contexto de una monoartritis de tobillo. Sospechando una patología autoinmune basal (no filiada) se asoció rituximab al romiplostim, tras la segunda dosis y sin respuesta, se cambió romiplostim a eltrombopag manteniendo dosis bajas de corticoides (necesarios para controlar la monoartritis) con una transitoria recuperación de las cifras tras la 4.ª dosis de rituximab, pero pierde la respuesta y la trombocitopenia se intensifica con el resto de series hematológicas normales y sin sangrado. El aspirado de médula ósea y la citometría de flujo son compatibles con trombocitopenia periférica. Pendiente de iniciar

Fostamatinib, se pierde el seguimiento del paciente que debido a su profesión viaja por el norte de España; según la última información disponible desde otra comunidad autónoma, ha sido diagnosticado de leucemia linfática crónica (LLC).

Conclusiones:

1. La trombocitopenia en el contexto de infección por SARS-CoV-2 generalmente se presenta a las 2-3 semanas.
2. Recuentos plaquetarios inferiores a 20.000/mcL o los descensos > 50 % en 24-48 horas, deben hacer sospechar etiología inmune.
3. El tratamiento no se diferencia del indicado en otros pacientes con PTI. Desaconsejados el uso de rituximab e inmunosupresores al poder comprometer la formación de anticuerpos anti SARS-CoV-2.

PO-512. Identificación y manejo clínico de la trombocitopenia en gestantes

Marta Guajardo Madorrán¹; Jhossyriel Obregón²; Pablo Estuardo López²; Nuria Fernández Mosteirín²; José Manuel Calvo Villas²

¹Universidad de Zaragoza. Zaragoza. ²Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La trombocitopenia se diagnostica entre el 7 % y el 10 % de todos los embarazos, siendo la segunda causa más frecuente de hemopatía durante la gestación después de la anemia. El embarazo aumenta la necesidad de conseguir un diagnóstico rápido de la causa de la trombocitopenia para establecer

la atención médica adecuada debido a la posibilidad de complicaciones que afecten tanto a la gestante como al feto.

Objetivo: El objetivo es evaluar las causas de trombocitopenia en mujeres gestantes y su manejo clínico y seguimiento durante el embarazo y el parto.

Pacientes y método: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de las mujeres gestantes con criterios de trombocitopenia en el embarazo atendidas en la Unidad de Hemostasia del Hospital Universitario Miguel Servet entre enero de 2019 y octubre de 2022.

Resultados: Se incluyeron datos de 93 gestantes con trombocitopenia con una edad mediana de 37 años (24-48; RIQ = 32-40). La mediana del recuento de plaquetas al inicio del estudio de trombocitopenia fue 120 x 10⁹/L (10-321; RIQ = 103-150) y una paciente (1,1 %) presentó sangrado al diagnóstico. Se excluyeron seis gestantes (6,5 %) por pseudotrombocitopenia. La causa más frecuente de recuentos de plaquetas bajos fue la trombocitopenia gestacional (TG) en 75 gestantes (80,6 %), seguida de los síndromes hipertensivos del embarazo en dos (2,2 %). En relación con las causas de trombocitopenia no asociadas al embarazo se incluyeron 6 gestantes (6,5 %) con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), 3 (3,4 %) con serología positiva para VHB, VHC o VIH y una gestante con síndrome antifosfolípido primario. Cinco mujeres (5,4 %) tuvieron clínica hemorrágica durante el embarazo, de las que cuatro (4,3 %) recibieron tratamiento. A dos mujeres con PTI se les pautaron glucocorticoides y otra gestante con PTI recibió glucocorticoides y gammaglobulinas. El recuento plaquetario mínimo de las pacientes con PTI fue inferior (35 x 10⁹/L vs 93 x 10⁹/L) (p = 0,02) y tuvieron más hemorragias que las gestantes con TG (33,3 % vs 4 %) (p = 0,004) (Tabla 1; Figs. 1 y 2, ver página siguiente).

CLÍNICA Y TRATAMIENTO	Todas las gestantes (n=93)	TG (n=75)	PTI (n=6)	Otros diagnósticos (n=6)
Clínica hemorrágica (n=93)				
Epistaxis	1 (16,7%)	0	1 (16,7%)	
Gingivorragia	2 (33,3%)	0	2 (33,3%)	
Hemorragia postparto	3 (4%)	3 (4%)	0	
Total	5 (5,4%)	3 (4%)	2 (33,3%)	0
Tratamiento específico trombocitopenia (n= 93)				
Corticoesteroides	2 (2,2%)	0	2 (33,3%)	
Gammaglobulinas	1 (1,1%)	0	2 (33,3%)	
Ácido tranexámico	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0	
Total	4 (3,2%)	1 (1,3%)	3 (50%)	0
Tratamiento preparto (n=92)				
Corticoesteroides	2 (2,2%)	1 (1,3%)	1 (16,7%)	0
Inmunoglobulinas	2 (2,2%)	0	2 (33,3%)	0
Hidrocloruro de labetalol	2 (2,2%)	0	1 (16,7%)	1 (16,7%)
Ácido tranexámico	0	0	1 (16,7%)	0
Total	6 (6,5%)	1 (1,3%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)

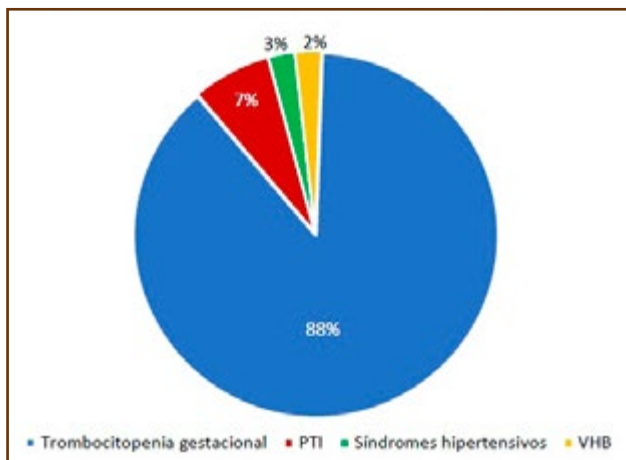


Fig. 1. Causas de trombocitopenia durante la gestación en nuestra serie.

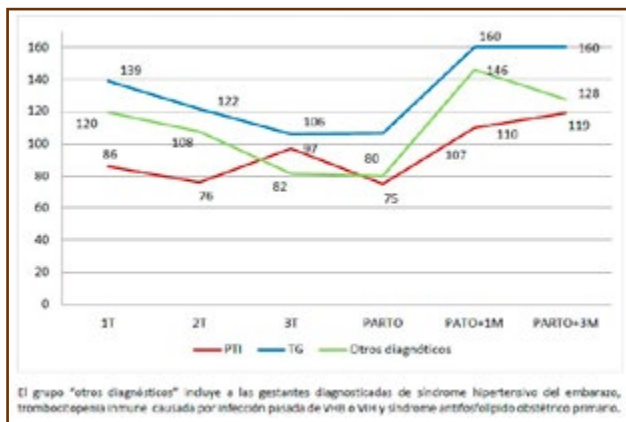


Fig. 2. Medianas de recuento plaquetario (x 10⁹) a lo largo de la gestación por grupos.

Conclusiones: La trombocitopenia gestacional es la causa más frecuente de trombocitopenia durante el embarazo. La TG no se asocia a complicaciones graves durante la gestación o el parto y no suele necesitar tratamiento mientras que otras causas como la PTI, las pacientes con antecedentes de infecciones por VHB, VHC o VIH, el SAF o los síndromes hipertensivos del embarazo requieren una monitorización estrecha durante el embarazo y el parto.

PO-513. Trombocitopenias hereditarias: importancia de la sospecha diagnóstica y el estudio familiar

M. S. Ordas Miguélez; A. López Peña; R. González Resina; P. E. López Gómez; M. Herrero Gutiérrez; L. Fernández Cuezva; J. E. Obregón Membreño; C. Rodríguez Lefler; L. Etxebarria Bahillo; L. Villarroya Martínez; R. Monleón Gil G. Caballero Navarro

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Las trombocitopenias hereditarias (TH) son un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con trombocitopenia aislada o afectan también a otros órganos y tejidos. No es infrecuente que las formas aisladas sean catalogadas inicialmente como de origen autoinmune, ya que el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria (PTI) es de exclusión.

Objetivos: Describir dos casos de TH diagnosticados en adultos a partir del diagnóstico en su descendencia.

Material y métodos: Se revisaron variables clínicas y analíticas obtenidas de la historia clínica electrónica.

Caso 1. Mujer de 52 años, sin antecedentes de interés, valorada en 2013 por trombocitopenia aislada (60-80x10⁹/L) durante la gestación. Dado el descenso de plaquetas previo al parto (41x10⁹/L) y la sospecha de PTI, se inicia corticoterapia y se realiza cesárea sin incidencias hemorrágicas. En la recién nacida también se detecta trombocitopenia aislada (80x10⁹/L), manteniendo cifras similares hasta la actualidad (Fig. 1). Dada la ausencia de hallazgos concluyentes en el estudio medular, se realiza estudio genético mediante secuenciación del exoma en 2020, detectándose las variantes c.486G>A; p.(Met162Ile) en el gen *MYH9* y c.274_282del; p.(Thr92_Ser94del) en el gen *RUNX1*, ambas en heterocigosis y con patrón de herencia autosómico dominante. El estudio genético de la paciente demuestra que es portadora en heterocigosis de las mismas variantes. En enero de 2023 se realiza estudio medular, observándose rasgos displásicos en megacariocitos sin incremento de blastos y mutación en *RUNX1*, *BCOR* y *DNMT3A* mediante NGS. El estudio de agregación plaquetaria revela agregación deficiente inducida por ácido araquidónico, epinefrina, colágeno y TRAP. Con estos datos la paciente cumpliría criterios de neoplasia mielóide con predisposición germinal y trastornos plaquetarios preexistentes según la clasificación de la OMS (2022), y al subtipo neoplasia mielóide con mutaciones germinales en *RUNX1*.

Caso 2. Mujer de 44 años, sin antecedentes de interés, en seguimiento desde 2018 por trombocitopenia aislada (80-100x10⁹/L) durante la gestación. Inicialmente se sospecha trombocitopenia gestacional y el parto transcurre sin incidencias hemorrágicas. En la recién nacida también se detecta trombocitopenia aislada (45 x 10⁹/L), por lo que se realiza estudio de anticuerpos antiplaquetarios (Ac. Anti-PLA), siendo positivo para autoanticuerpos frente a GP Ia/Ia fijados a las plaquetas de la madre (técnica MAIPA). Dada la persistencia de trombocitopenia, se solicita estudio genético mediante secuenciación del exoma en 2020, detectándose la



Fig. 1. Caso 1. Evolución de la cifra de plaquetas. A. Paciente. B. Hija.

variante c.79CG>T; p.(His27Tyr) en el gen *CYCS* en heterocigosis y con patrón de herencia autosómico dominante, diagnosticándose de trombocitopenia relacionada al gen *CYCS* y manteniendo cifras similares hasta la actualidad (Fig. 2). El estudio de Ac. Anti-PLA de la paciente revela positividad débil para anti-GP IIb/IIIa y anti-GP Ia/IIa. El estudio genético demuestra que es portadora en heterocigosis de la misma variante, compatible con trombocitopenia relacionada al gen *CYCS*.



Fig. 2. Caso 2. Evolución de la cifra de plaquetas. A. Paciente. B. Hija.

Conclusiones:

1. El examen inicial de un paciente con trombocitopenia requiere una anamnesis exhaustiva, incluyendo antecedentes personales y familiares de diátesis hemorrágica y/o citopenias.
2. El diagnóstico de ambas pacientes se ha realizado a partir de los resultados de sus hijas, lo que nos hace replantear el algoritmo diagnóstico ante una trombocitopenia de cualquier grado. Si se sospecha TH, es necesario evaluar el volumen plaquetario medio y el frotis de sangre periférica, así como solicitar pruebas de función plaquetaria y valorar realizar estudio molecular.
3. Las pruebas genéticas han cambiado el paradigma del diagnóstico en TH, permitiendo identificar mutaciones en genes responsables y enfermedades previamente infradiagnosticadas.

PO-514. Trombocitopenia inmune primaria en pacientes de edad avanzada

Paula Acuña Butta; Elena Monzón Manzano; M.^a Teresa Álvarez Román; Elena García Arias-Salgado; M.^a Isabel Rivas Pollmar;

Mónica Martín Salces; Laura González Rodríguez; Víctor Jiménez Yuste; Nora V. Butta Coll

Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid

Introducción: La trombocitopenia inmune (PTI) en pacientes de edad avanzada es la enfermedad hematológica benigna más frecuente y su tratamiento es un desafío. Nuestro objetivo fue comparar las características de la hemostasia de los pacientes con PTI ≥ 65 años con la de los pacientes de PTI adultos < 65 años.

Métodos: Este es un trabajo prospectivo aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario La Paz. Se reclutaron pacientes con PTI primaria (< 65 años: n = 100 y ≥ 65 años: n = 73). Por una cuestión de disponibilidad de muestra, no se pudo hacer el estudio completo a todos los pacientes. También se incluyeron controles sanos < 65 años (n = 100) y ≥ 65 años (n = 15). Se evaluaron por citometría de flujo: marcadores de activación plaquetaria (activación del receptor de fibrinógeno determinada por la unión de PAC1 y exposición de P-selectina y de CD63 inducidas por TRAP); las caspasas-3,7, -8 y -9 activas; y la pérdida superficial de ácido siálico determinada por la unión de la aglutinina del *Ricinus communis* (RCA) a residuos de galactosa. La tromboelastometría rotacional (ROTEM®) se realizó recalificando plasma rico en plaquetas ajustado a 25.000 plaquetas/µl. Se determinaron el tiempo de coagulación (CT); el tiempo de formación del coágulo (CFT); el ángulo?; y la fortaleza máxima del coágulo (MCF).

Resultados: Las características de los grupos de los pacientes con PTI se muestran en la tabla 1. Comparando los pacientes con PTI < 65 años con los ≥ 65 años, vemos que una mayor proporción de estos últimos recibían más tratamientos anticoagulantes

Tabla 1. Medicación recibida por los pacientes de PTI en el momento de la extracción de la muestra

	PTI <65 años; n (%)	PTI >65 años; n (%)
EDAD, años (MediatDE)	43,9±13,6	76,6±6,9
SEXO mujeres	67 (67%)	47 (64%)
PLAQUETAS, Nº/µL (MediatDE)	124±114	130±93
VPM, fl (MediatDE)	7,5±1,2	7,8±1,8
SIN TRATAMIENTO	38 (38)	18 (24,5)
+ ANTICOAGULANTE	1 (1)	4 (5,5)
+ ANTIAGREGANTE	2 (2)	3 (4,1)
ROMIPLOSTIN	17 (17)	16 (21,9)
+ CORTICOIDES	-	1 (1,4)
+ CORTICOIDES+ IVigs	1 (1)	-
+ CORTICOIDES+ ANTIAGREGANTE	-	3 (4,1)
ELTROMBOPAG	20 (20)	8 (11)
+ CORTICOIDES	1 (1)	1 (1,4)
+ CORTICOIDES+ IVigs	3 (3)	-
+ ANTICOAGULANTE	1 (1)	5 (6,7)
+ CORTICOIDES+ AZATIOPRINA	1 (1)	-
AVATROMBOPAG	1 (1)	2 (2,8)
FOSTAMATINIIB	2 (2)	1 (1,4)
+ ROMIPLOSTIN	2 (2)	4 (5,4)
+ ROMIPLOSTIN+ CORTICOIDES	1 (1)	1 (1,4)
CORTICOIDES	2 (2)	1 (1,4)
+ IVigs	4 (4)	-
+RITUXIMAB	1 (1)	-
+ ANTICOAGULANTE	1 (1)	2 (2,8)
+ ANTICOAGULANTE+ ANTIAGREGANTE	-	1 (1,4)
IVigs	-	-
+ANTIAGREGANTE	1 (1)	1 (1,4)
METOTREXATE	-	1 (1,4)

(15,1 % vs 3 %), antiagregantes (9,6 % vs 3 %) o ambos combinados (1 % vs ninguno). Los pacientes con PTI tratados con estos fármacos se excluyeron del análisis por tromboelastometría. No hubo diferencias en ninguno de los parámetros del ROTEM® entre los grupos de PTI < 65 y ≥ 65 años. Los recuentos de plaquetas fueron similares en ambos grupos (Tabla 1). Las plaquetas de los pacientes con PTI ≥ 65 años mostraron una activación disminuida del receptor de fibrinógeno (Fig. 1A) que no se debió a una

reducción de este receptor (Fig. 1B). No hubo diferencias entre los grupos en la exposición en la superficie de las plaquetas de P-selectina y CD63 después de la estimulación (Fig. 1 C y D). Las plaquetas de pacientes con PTI ≥ 65 años tenían una mayor actividad de caspasas-3, 7, -8 y -9 (Fig. 2A) lo que indicaría una mayor apoptosis, y menos ácido siálico en su superficie (Fig. 2B). Todas las variables medidas fueron similares en los grupos de controles sanos < 65 años y ≥ 65 años.

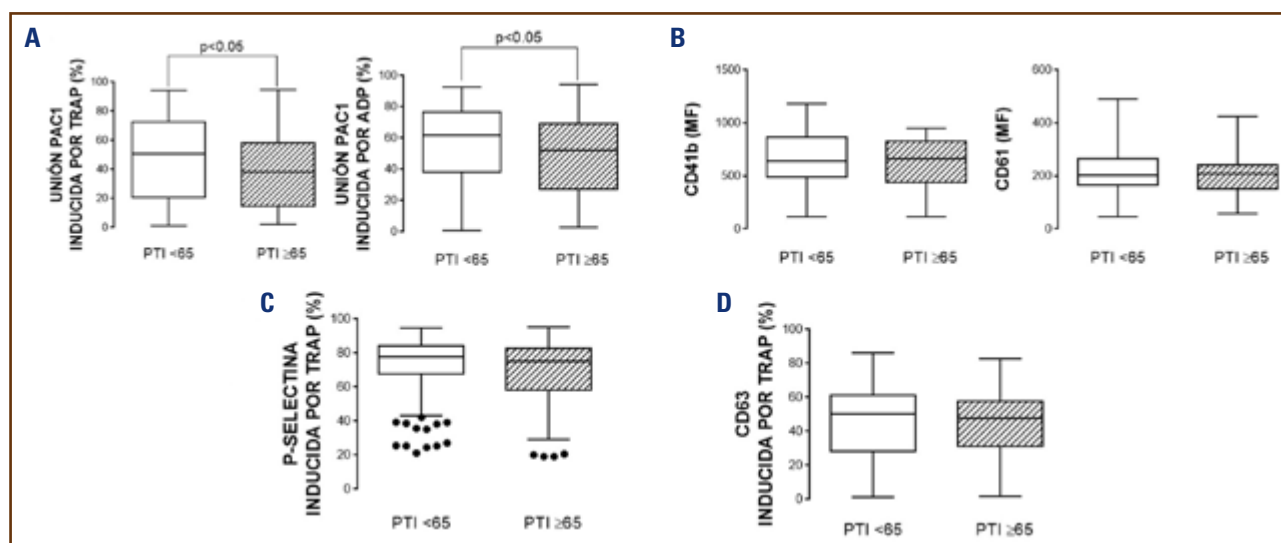


Fig. 1. Características de las plaquetas de pacientes con PTI < 65 años y > 65 años. Las plaquetas se estimularon con 100 μmol/L de TRAP o 10 μmol/L de ADP (A, C y D); las subunidades del receptor de fibrinógeno se determinaron con los anticuerpos específicos en plaquetas quiescentes. Los datos se expresan como porcentaje de células positivas (A, C y D) o como la mediana de la fluorescencia (B). Se realizó la prueba de Mann-Whitney y la diferencia se consideró significativa cuando $p < 0,05$.

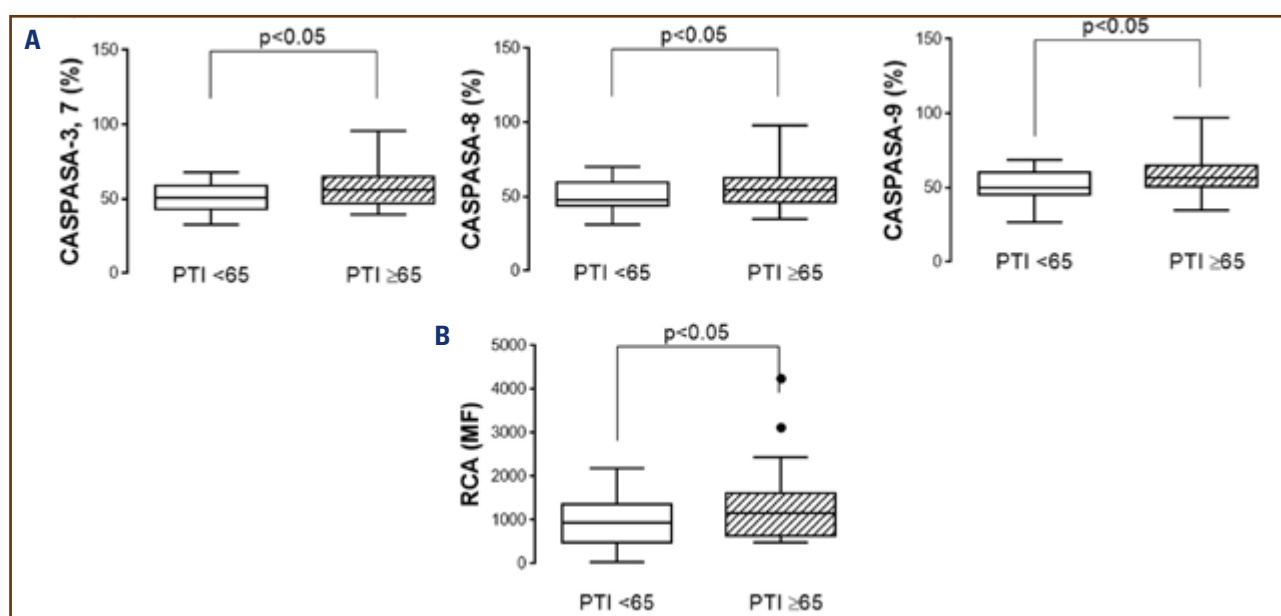


Fig. 2. Características de las plaquetas de pacientes con PTI < 65 años y > 65 años. La actividad de las caspasas se determinó en plaquetas quiescentes (A). La pérdida de ácido siálico se determinó por la unión de RCA (B). Los datos se expresan como porcentaje de células positivas (A) o como la mediana de la fluorescencia (B). Se realizó la prueba de Mann-Whitney y la diferencia se consideró significativa cuando $p < 0,05$.

Conclusiones: Una mayor proporción de pacientes con ≥ 65 años necesitaron terapias anticoagulantes/antiagregantes que los pacientes con PTI < 65 años a pesar de que sus plaquetas fueron menos funcionales. Estas diferencias parecen estar relacionadas con las características de la enfermedad en cada grupo etario y no a la edad ya que no se encontraron estas diferencias cuando se compararon dos grupos de individuos sanos de edades similares a las de los pacientes con PTI.

Financiación: trabajo financiado por ISCIII-FONDOS FEDER (PI22/01489).

PO-515. Trombopenia aguda severa inducida tras la reexposición a un inhibidor de la glicoproteína IIB/IIIA

A. F. Melo Arias; M. Polo Zarzuela; A. Mora Casado; G. del Campo Balguerías; J. Cucharero Martín; S. Serrat Escribano; P. Estival Monteliu; H. M. Gulino; P. E. Cañas Ortiz; C. Silva Iturralde; I. Hervás González; P. Berigüete Mora; G. Camarero Haro; I. Sanguino Aranda; M. Lara González; C. Benavente Cuesta
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: Los inhibidores de la glicoproteína IIB/IIIA (iGIIb/IIIA) son una clase de antiagregantes plaquetarios que actúan como inhibidores competitivos del sitio de unión entre el fibrinógeno y el receptor plaquetario del fibrinógeno, inhibiendo así la interacción plaqueta-plaqueta, proceso esencial de la hemostasia primaria. Un subconjunto (1 %) de pacientes tratados con iGIIb/IIIA presentan episodios de trombocitopenia aguda severa que puede condicionar complicaciones hemorrágicas graves.

Objetivo: Presentamos el caso de un paciente con trombopenia aguda severa inducida por un iGIIb/IIIA (Tirofiban) en el con-

texto de un ictus isquémico, con complicaciones hemorrágicas secundarias.

Materiales y métodos: Se realizaron los hemogramas mediante el equipo Beckman Coulter DXH 800 y el estudio citológico de extensión de sangre periférica (ESP) con tinción de Wright-Giemsa. Tomografías computarizadas de cráneo con contraste (angioTC) y determinación de anticuerpos anti PF4-Heparina mediante técnica de inmunoensayo (Acustar, IL Werfen).

Resultados: Paciente de 86 años, con múltiples antecedentes oncológicos (carcinoma papilar de vejiga, adenocarcinoma de colon y carcinoma de pulmón), que ingresó por un infarto cerebral bihemisférico (NIHSS 19), secundario a oclusión de la arteria cerebral anterior (ACA) evidenciado en angioTC. Como tratamiento de reperfusión se realizó fibrinólisis intravenosa, logrando reperfusión de la ACA izquierda, pero requiriendo tratamiento endovascular con STENT intracraneal, con previa administración de Tirofiban, para la recanalización de la ACA derecha. A las 72 horas de la reperfusión, presentó una importante recuperación neurológica (NIHSS 0). A los 8 días del evento inicial, el paciente presentó deterioro neurológico súbito (NIHSS 11) y mediante un angioTC, se observó una oclusión distal del STENT en rama pericallosa con focos de hemorragia subaracnoidea occipitales (Fig. 1A). Ante la imposibilidad de tratamiento endovascular (oclusión distal), se reinició el tratamiento antitrombótico con Tirofiban. A las 6 horas de su administración, tras un episodio de fiebre (38 °C), se realizó una analítica donde se objetivó una trombopenia severa de 3×10^9 plaquetas/L (previa 216×10^9 /L). En ese momento, el paciente volvió a presentar un deterioro neurológico, por lo que se realizó un angioTC que evidenció un sangrado intraventricular (Fig. 1B-C). Con estos hallazgos contactaron con Hematología. Realizamos una ESP confirmando la trombopenia y descartando esquistocitos u otras alteraciones morfológicas. Se realizó una determinación de anticuerpos anti-PFA-4-Heparina, que resultó negativa. Ante la sospecha de una trombopenia aguda severa por iGIIb/IIIA, dado el tiempo de instauración y el grado de

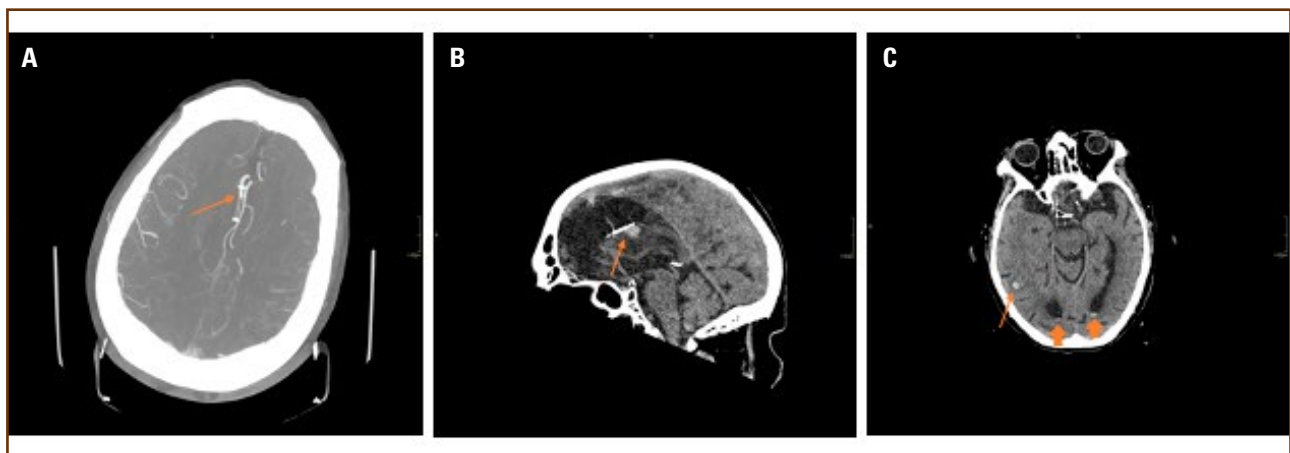


Fig. 1. Estudio de AngioTC craneal multifase con cortes axiales y sagitales en diferentes momentos evolutivos del paciente. A. Reconstrucción multiplanar en la que se aprecia un defecto de repleción (flecha naranja) en la porción distal del segmento intervenido mediante stent. B y C. Corte sagital (B) y axial (C) en donde se observan focos de sangrado intraventricular (ventrículos I y II) (flecha delgada en la imagen B y flechas gruesas en la imagen B) con un foco de hemorragia subaracnoidea parietal (flecha delgada naranja en la figura C).

severidad, sin otros desencadenantes, se decidió iniciar tratamiento con Dexametasona 40 mg IV durante 4 días, inmunoglobulina IV (IgIV) 1 gramo/Kg durante dos días y se transfundió 1 pool de plaquetas. Se mantuvo un seguimiento estrecho del recuento plaquetario, con recuperación de este a los 4 días (Fig. 2).

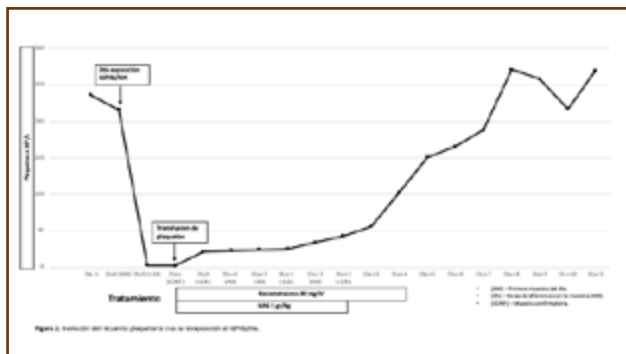


Fig. 2. Evolución del recuento plaquetario tras la reexposición al iGIIb/IIIa.

Conclusión: La trombopenia aguda severa secundaria al tratamiento con iGIIb/IIIa, es una complicación poco frecuente, pero grave, que requiere de una identificación precoz para iniciar un tratamiento oportuno y prevenir complicaciones hemorrágicas. Este caso aumenta la experiencia publicada en la literatura sobre esta complicación después de una segunda exposición al fármaco. De los casos publicados, parece que los que ocurren tras una reexposición, tienen un inicio más rápido, un grado de trombopenia más severo y recuperación más lenta, debido a la presencia de anticuerpos ya formados después de la primera exposición. Consideramos que vale la pena considerar un control analítico tras el uso del Tirofiban como estrategia de vigilancia.

Bibliografía recomendada:

1. Bougie DW, Wilker PR, Wuitschick E, Curtis BR, Malik MA, Levine SJ, et al. Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatid is associated with antibodies specific for ligand-occupied GPIIb/IIIa. *Blood* 2002;100(6):2071-6. DOI: 10.1182/blood.v100.6.2071
2. Jiménez-Rodríguez G, Carmona-Levario P, Ayón-Martínez J, G secka A, Juárez-Orozco LE, Reyes-Ortega A, et al. Severe Acute Thrombocytopenia After Treatment with Tirofiban: A Case Series Approach. *Interventional Cardiology Review* 2023;18. DOI: 10.15420/icr.2022.23
3. Li Y, Qiu J, Gao Y, Li G. Case report: reuse of tirofiban leads to very severe thrombocytopenia. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2023;10. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1130552
4. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, Buratti S, Brennan DM, Moliterno DJ, et al. Thrombocytopenia Caused by Abciximab or Tirofiban and Its Association With Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stenting. *Circulation* 2004;109(18):2203-6. DOI: 10.1161/01.cir.0000127867.41621.85
5. Rawala MS, Ahmed A, Posina KV, Sundaram V. Tirofiban Induced Thrombocytopenia: A Rare but Severe Adverse Effect. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2020. DOI: 10.1080/20009666.2020.1747783

P0-516. Experiencia en vida real de avatrombopag en trombocitopenia inmune primaria (PTI) en la provincia de Málaga

Patricia Tejuca González¹; Isabel Caparrós Miranda²; Dana Díaz Canales³; Reyes Jiménez Bárcenas³; María del Rosario Prieto Bonilla¹; Francisco-José López-Jaime¹

¹Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga. ²Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. ³Hospital de la Serranía de Ronda. Ronda, Málaga

Introducción: El arsenal terapéutico disponible para la trombocitopenia inmune primaria (PTI) ha ido enriqueciéndose con el paso de los años. El desarrollo de los agonistas del receptor de tromboyotina, clásicamente eltrombopag y romiplostim, supuso uno de los principales avances en el tratamiento de la PTI, siendo muy efectivos y ampliamente usados en aquellos pacientes con ausencia de respuesta o dependencia a los corticoides. El avatrombopag (AVA) se aprobó inicialmente para pacientes con trombocitopenia en el contexto de hepatopatía y necesitaban optimización de cifras plaquetarias previa a un procedimiento. No obstante, de forma relativamente reciente, este fármaco se ha incluido en el tratamiento de la PTI crónica con respuesta insuficiente a líneas previas. Su uso se ha ido expandiendo, planteándose su uso incluso en PTI de recién diagnóstico. La principal limitación en su uso son los escasos datos recogidos acerca de su seguridad. Uno de los hallazgos que más llamaron la atención de su uso fue la aparente mayor tasa de tromboembolismo respecto a eltrombopag y romiplostim. Sin embargo, son necesarios un mayor número de estudios al respecto para esclarecer el perfil de seguridad del fármaco.

Objetivo: Determinar la eficacia, seguridad y discontinuación de AVA en pacientes con PTI en vida real.

Material y métodos: Estudio retrospectivo y observacional en el que han participado todos los hospitales de la provincia de Málaga que han administrado AVA. Se han incluido 19 pacientes con PTI crónica (53 % mujeres), con una mediana de edad de 67 años (rango 18-82). El período de seguimiento fue de julio 2022 a mayo 2023. La mediana de tratamientos previos a AVA fue de 2,5 (rango 1-8); todos los pacientes habían recibido corticoesteroides. 3 pacientes estaban con tratamiento antiagregante y 1 paciente con tratamiento anticoagulante. La mediana de plaquetas al inicio de avatrombopag fue 18.5 x10⁹/L (rango 2-70). En un caso la dosis de inicio fue de 40 mg/día; en el resto de casos todos iniciaron a 20 mg/día. La dosis de mantenimiento más frecuente fue 20 mg tres veces en semana (42 %), seguida de 20 mg/día (32 %) y 40 mg/día (16 %). La mediana de recuento plaquetario a la semana del inicio del tratamiento fue 114 x10⁹/L (rango 10-509). La mediana del valor más alto del recuento plaquetario fue 365 x10⁹/L (rango 25-1299). La mediana de tiempo en alcanzar la cifra deseada de plaquetas fue 2 (1-5) semanas, con una mediana de tiempo de tratamiento con avatrombopag de 19 semanas (3-44). Diecisiete pacientes (89 %) consiguieron respuesta plaquetaria. En 6 pacientes (32 %) se consiguió discontinuar después de conseguir respuesta completa, con una mediana de 4 semanas (rango: 3-15) de tratamiento hasta la discontinuación. Cinco pacientes precisaron tratamiento adyuvante de mantenimiento (2 con esteroides, 1 Igs, 1 azatioprina y 1 fostamatinib).

Ningún paciente precisó transfusión de plaquetas. Tres pacientes presentaron un evento trombotico (ictus isquémico y tromboembolismo pulmonar).

Conclusiones: En la experiencia retrospectiva de la provincia de Málaga de pacientes con PTI tratados con avatrombopag destaca una respuesta en la mayor parte de los pacientes (89 %), consiguiendo la discontinuación en el 32 % de los mismos. La dosis de mantenimiento más frecuente fue 20 mg/día o inferior. Con respecto a la seguridad, destacan tres casos de eventos tromboticos.

PO-517. Análisis de eficacia, satisfacción y adherencia a avatrombopag en pacientes con PTI en la práctica clínica habitual

María Elena Torres Grande¹; María Gali Sampalo²; Julia Miedes-Aliaga³; Francesc Garcia-Pallarols¹; Xenia Fernández-Sala³; Mariana Canaro; David Conde-Estévez³; Blanca Sánchez-González

¹Servicio de Hematología. Hospital del Mar. Barcelona. ²Servicio de Hematología. Hospital Universitari Son Espases. Illes Balears. ³Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona

Introducción: Los agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) se sitúan como la estrategia de elección en el tratamiento (tto) de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) con un alto porcentaje de respuestas y un perfil de seguridad muy favorable. El nuevo AR-TPO avatrombopag (AVA), con una eficacia y perfil de seguridad similares a los otros AR-TPO, pero con la ventaja de su administración oral y sin restricciones alimentarias destacables, se perfila como el potencial AR-TPO de elección frente a romiplostim (ROMI) o a eltrombopag (ELT), para el paciente con PTI crónica.

Objetivos: Principal: evaluar efectividad y seguridad de AVA en la práctica clínica habitual. Secundario: evaluar el grado de satisfacción y adherencia de los pts en tto. con AVA.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de pacientes (pts) adultos con PTI tratados con AVA en dos centros terciarios (julio 2022-mayo 2023). Se recogieron variables demográficas, clínicas y de adherencia con el cuestionario de Morisky-Green (entrevista semiestructurada telefónica/historia clínica). Los pacientes con al menos una respuesta no adecuada se consideraron no adherentes. Efectividad, tolerabilidad, conveniencia y satisfacción global, se evaluó con el Cuestionario de Satisfacción con el tto para Medicamentos II (TSQM-v.II). Análisis estadístico mediante test Mann-Whitney y test de Fisher.

Resultados: Se incluyeron 34 pacientes (pts), con una mediana de 3 ttos previos (2-7) (Tabla 1). El 76,5 % iniciaron AR-TPO en 2ª línea, 20,6 % en 3ª línea y el 2,9 % en líneas sucesivas. El 67,6 % de los pts ($n = 23$) recibieron ELT como primer AR-TPO, el 17,7 % ($n = 6$) ROMI y 14,7 % ($n = 5$) AVA. Veinte pts (58,8 %) realizaron *switch* previo entre ELT-ROMI o ROMI-ELT antes de iniciar AVA, la mayoría de ellos por refractariedad (75 %). El 76,5 % de los pts comenzaron AVA con dosis de 20 mg/d. El 61,8 % de los pts que realizaron el *switch* a AVA fue por preferencia del paciente, y el

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con avatrombopag (AVA). $n = 38$

	Número de pacientes (%)
Sexo	
Mujer	18 (52,9 %)
Hombre	16 (47,1 %)
Edad	62.8 (21-90)
Tipo de AR-TPO previo	
Eltrombopag	23 (67,6 %)
Romiplostim	6 (1,7 %)
Avatrombopag (AVA)	5 (14,7 %)
Línea de tratamiento al inicio de AVA	
1.ª línea	0 (0 %)
2.ª línea	26 (76,5 %)
3.ª línea	7 (20,6 %)
≥ 4.ª línea	1 (2,9 %)
Respuesta alcanzada con AVA	
Respuesta completa	21 (61,8 %)
Respuesta parcial	5 (14,7 %)
Refractariedad	8 (23,5 %)
Respuesta alcanzada con AVA según causas del switch con otro AR-TPO	
Preferencia	19 (90,5 %)
Refractariedad/no respuesta	7 (53,8 %)
Causas de discontinuación de AVA	
Refractariedad	5 (55,5 %)
Efecto adverso	3 (33,3 %)
Intolerancia	1 (11,1 %)

38,2 % por refractariedad/recaída a otro AR-TPO. Con un tiempo de seguimiento mediano de 3 meses desde el inicio de AVA, el 89 % de los pts consiguieron respuesta completa (63,6 % a las 4 semanas). El 90,5 % de los pts que realizaron el *switch* a AVA desde otro AR-TPO por preferencia del paciente alcanzaron respuesta y el 53,8 % si el *switch* fue por refractariedad (ver gráfica). El 55,5 % de los pts que recibían medicación concomitante para la PTI, pudieran interrumpirla durante el tto con AVA. Nueve pts tuvieron que suspender AVA debido a refractariedad (66,6 %), intolerancia (22,2 %) o efecto adverso grado ≥ 3 (11,1 %). La tolerancia, conveniencia, satisfacción global y adherencia se pudo evaluar en 18 pts. La tolerancia fue del 100 %, el grado de conveniencia mediano 94,5 y la mediana de satisfacción global 83,3, pero la adherencia fue del 50 % (Fig. 1, ver página siguiente).

Conclusiones: En nuestra serie de pts con PTI, AVA fue eficaz y seguro, con altas tasas de respuesta incluso en pts con respuesta inadecuada a un AR-TPO anterior. Las tasas de tolerancia, satisfacción y la conveniencia objetivada por el paciente fueron muy elevadas. Sin embargo, solo hubo una la correcta adherencia en la mitad de los pts evaluados.

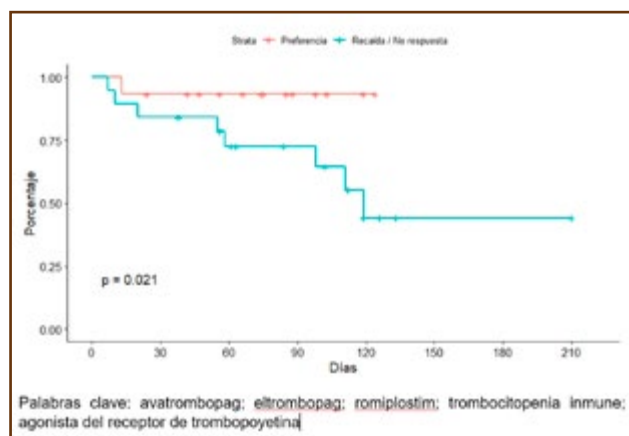


Fig. 1. Porcentaje respuestas a AVA según la causa del switch desde otro AR-TPO (preferencia vs recaída/no respuesta).

Conflicto de interés: ETG: Consultant or/and speaker bureau for Sobi and Takeda. BSG: Consultant or/and speaker bureau for Novartis, Amgen, Takeda, Argenx, Sobi and Grifols y DCE: Consultant or/and speaker bureau for Takeda. Resto de autores no presentan conflictos de interés.

PO-518. Experiencia gallega con avatrombopag. Grupo Gallego de Trombosis y Hemostasia

Michael Calviño Suárez¹; Elsa López Ansoar²; Matilde Rodríguez Ruiz¹; Raquel Iglesias Varela²; Andrea Dorado López³; Álvaro Lorenzo Vizcaya³; María Rebeca Guzmán Fernández⁴; Fátima Salido Toimil⁵; Beatriz Vasco Varela⁵; Manuel Rodríguez López²

¹Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña.

²Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. ³Complejo Hospitalario Universitario de Lugo. Lugo. ⁴Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense. ⁵Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. Ferrol, A Coruña

Introducción: Avatrombopag, agonista del receptor de trombopoyetina de 2ª generación (TPO-RA) de administración oral, está aprobado para el tratamiento de la trombocitopenia inmune (PTI) crónica (> 12 meses) primaria en adultos refractarios o con respuesta insatisfactoria a otros tratamientos, y ha sido el primer agonista aprobado para su uso en adultos con enfermedad hepática crónica (CLD) programados para cirugías. Presenta unas ventajas en relación a los presentes TPO-RA que le hacen un fármaco muy atractivo como la administración oral, la no interferencia de cationes divalentes, la no necesidad de monitorizar la función hepática o la rapidez de respuesta. En Galicia se incluyó en la guía farmacoterapéutica de los Hospitales del SERGAS por la Comisión Autónoma Central de Farmacia y Terapéutica (CACFT) el 20/12/2022.

Objetivos: Evaluar la efectividad de Avatrombopag en pacientes con PTI crónica y pacientes con trombopenia secundaria a CLD en vida real.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con PTI crónica y pacientes con trombopenia secundaria a CLD ante de un procedimiento invasivo. Los datos se muestran como porcentaje, mediana, rango intercuartílico (IQR) y media ± desviación estándar (DS), según corresponda.

Resultados: Se incluyeron 22 pacientes, con una media de edad de 60,32 años (DS 19,26), siendo el 54,44 % mujeres. La mediana de seguimiento fue de 90 días (IQR 56-150). El 77,27 % presentaban PTI primaria y en el 36,36 % el fármaco se utilizó en segunda línea. El resto de los pacientes (63,64 %) habían recibido al menos dos líneas, una mediana de 3 (IQR 3-5). Todos los pacientes iniciaron Avatrombopag a 140 mg/semana, el 31,82 % realizando el cambio desde otro agonista que estaba en respuesta. El 94,46 % de los pacientes alcanzaron o mantuvieron la respuesta (> 30.000 plaquetas/mm³). En el último control presentaban una respuesta media de 144.238 plaquetas/mm³ (DS 67.927) y una variabilidad de dosis semanal marcada (Fig. 1). Uno de los pacientes había recibido 12 líneas de tratamiento previamente y solo uno fue refractario primario.

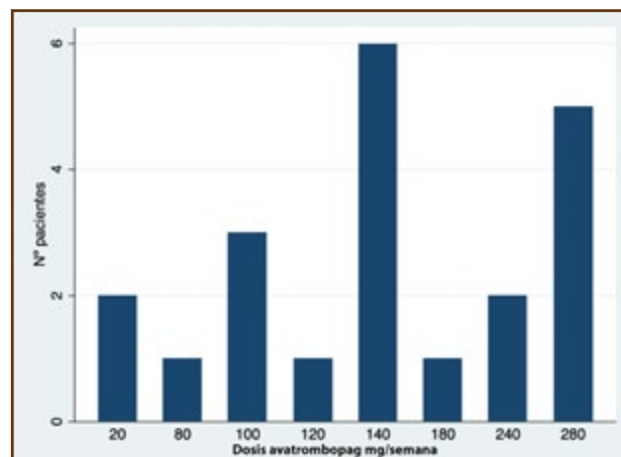


Fig. 1.

Conclusiones: Avatrombopag ofrece una alternativa eficaz como agonista TPO-RA a pacientes en segunda línea de tratamiento, así como en líneas posteriores resistentes o refractarios a otros agonistas o como cambio desde otro agonista por las características del fármaco con respecto a los previos.

PO-519. Calidad de vida en pacientes con PTI y romiplostim domiciliario. Experiencia en un único centro

Rubén Clavero López; Francisco José López Jaime; Alberto Doblas Márquez; Ana María Mena Santano

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Introducción: Las manifestaciones clínicas y los diferentes tratamientos que los pacientes con trombocitopenia inmune pri-

maria (PTI) reciben, inciden en su calidad de vida (CV). La evaluación del impacto de los tratamientos en la CV de los pacientes supone todo un reto al no existir escalas validadas. En adultos con PTI, el único cuestionario hasta la fecha disponible es el de evaluación del paciente de PTI (ITP-PAQ). Consta de 44 ítems que evalúa aspectos relacionados con la salud física, psicológicos, emocionales, CV general, actividad social y vida laboral. Sin embargo, no hay estudios que evalúen la CV de los pacientes con empleo de Romiplostim domiciliario frente a administración hospitalaria.

Objetivos: Evaluar el impacto en la CV de los pacientes diagnosticados de PTI con administración de Romiplostim domiciliario.

Material y métodos: Estudio descriptivo, prospectivo y unicéntrico de 34 pacientes diagnosticados de PTI en el Hospital Regional Universitario de Málaga en tratamiento con Romiplostim. Se analizó mediante un cuestionario adaptado la CV durante el periodo comprendido entre enero y mayo de 2023, en aquellos pacientes que pasaron a uso domiciliario. A los pacientes se les entregaba dicho tratamiento para 1 mes y no tener que acudir tan frecuentemente al hospital. Dicho cuestionario constaba de 15 ítems que evaluaban la esfera social y laboral, física, psicológica y emocional y la CV global. Cada pregunta se puntuaba del 0 al 6, correspondiendo 0 con nada y 6 con mucho.

Resultados: Del total de pacientes con Romiplostim, el 41,17 % se encontraban con administración domiciliaria, el 29,41 % recibían administración en el centro de salud y el 29,41 % en régimen hospitalario. La edad media global fue de 54,94 años, muy semejante a la del grupo de domiciliario de 53,86 años. Del grupo de administración con régimen domiciliario, el 28,57 % eran varones mientras que el 71,43 % eran mujeres. En cuanto a la evaluación de la esfera social y laboral, el 92,8 % respondieron que su enfermedad no le impide nada o casi nada realizar sus actividades. Dentro de la esfera psicológica y emocional, el 14,2 % respondieron que no les preocupaba casi nada, el 64,28 % le preocupaba algo y el 35,71 % tenían bastante preocupación por su enfermedad y síntomas. En lo que respecta a la evaluación de la esfera física, en el 35,71 % de los pacientes, el uso de Romiplostim domiciliario no ha tenido impacto negativo mientras que el 64,28 % ha tenido un poco o casi nada de impacto. Con respecto a la CV general, el 100 % de los pacientes respondieron que tuvieron una mejoría significativa en su CV tras la administración domiciliaria encontrándose muy satisfechos con el cambio. Lo más valorado en los pacientes fue la mayor independencia, comodidad, ahorro importante de tiempo, no presentar tramos horarios predeterminados para su administración y menor sensación de enfermedad al no acudir tan frecuentemente al hospital.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que es necesario realizar una correcta evaluación en la CV de los pacientes con escalas validadas. El uso de Romiplostim domiciliario mejora significativamente la CV de los pacientes con PTI. Se necesitan escalas validadas para evaluar con mayor detalle el impacto de los diferentes tratamientos y sintomatología de los pacientes con PTI y poder extrapolarlo.

PO-520. Uso del romiplostim para el tratamiento de trombopenia inmune en una gestante durante el periodo antenatal

A. F. Melo Arias; B. Navas Elorza; F. Saviron Cornudella; N. Pérez Pérez; F. A. González Fernández; G. del Campo Balguerías; J. Cucharero Martín; S. Serrat Escribano; P. Estival Monteliu; H. M. Gulino; P. E. Cañas Ortiz; C. Silva Iturralde; I. Hervás González; B. Íñigo Rodríguez; C. Benavente Cuesta

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: La trombocitopenia inmune (PTI) es una enfermedad adquirida caracterizada por una destrucción acelerada de plaquetas y una producción deficiente de las mismas. En el contexto del embarazo, se presentan desafíos importantes de cara al manejo de la PTI, ya que el objetivo de plaquetas recomendado es de 20×10^9 - 30×10^9 /L durante el periodo gestacional, pero este aumenta hasta más de 50×10^9 - 80×10^9 /L para el momento antenatal, dependiendo de la vía del parto.

Objetivo: Presentamos la experiencia con el uso de análogos del receptor de la trombopoyetina (ARTPO) en una paciente primigesta con inmunodeficiencia variable común (IVC) y PTI, con trombopenia severa durante el periodo antenatal, y refractariedad al tratamiento de primera línea con corticoides e inmunoglobulinas.

Caso clínico: Gestante de 35 años, con antecedentes de PTI e IVC en seguimiento por inmunología y tratamiento con Inmunoglobulinas periódicas (IVIG) que inicia seguimiento en hematología desde la semana 22 de gestación por trombopenia progresiva (Plaquetas 89×10^9 /L). En la semana 34 presenta 33×10^9 /L plaquetas, por lo que se inicia tratamiento de primera línea con Prednisona 20 mg al día durante 5 días y posteriormente 30 mg al día durante dos días, sin respuesta y con profundización de la trombopenia hasta 18×10^9 /L. Se ingresa por tratarse de una gestación de alto riesgo y se optimiza el tratamiento: Inmunoglobulina (IVIG) 0.5 g/kg durante 4 días asociado a Prednisona 60 mg al día (peso 70 kg) sin objetivarse respuesta en la semana 36 de gestación. Revisada la literatura, dado lo avanzado de la gestación y el antecedente de IVC, se opta por nueva línea de tratamiento con ARTPO, administrando Romiplostim 3, 5 y 7 mcg/kg en las semanas 36, 37 y 38 respectivamente. Se observa una respuesta óptima, alcanzando recuento plaquetario $> 50 \times 10^9$ /L para la semana 38 de gestación, coincidiendo con el momento del parto, para el que recibió anestesia subaracnoidea «bloqueo en silla de montar», sin complicaciones hemorrágicas. Se realiza un control de recuento plaquetario del recién nacido (RN) al nacimiento y a las 48 horas presentando un conteo plaquetario de 325×10^9 /L y 289×10^9 /L respectivamente (Fig. 1).

Discusión: La mayoría de mujeres con PTI preexistente presentan empeoramiento de la trombocitopenia durante la gestación y un 40-50 % requiere tratamiento. El tratamiento de primera línea son la IVIG y los glucocorticoides, teniendo eficacia similar y un riesgo mínimo para el feto. En casos refractarios, se puede considerar el Rituximab, pero este puede condicionar linfopenia/inmunosupresión neonatal y materna como también alteración de la respuesta a las vacunas. En la actualidad, se empieza a contar con datos sobre la seguridad y eficacia de los ARTPO en el embarazo. De las series de casos publicadas, la mayoría de las mujeres

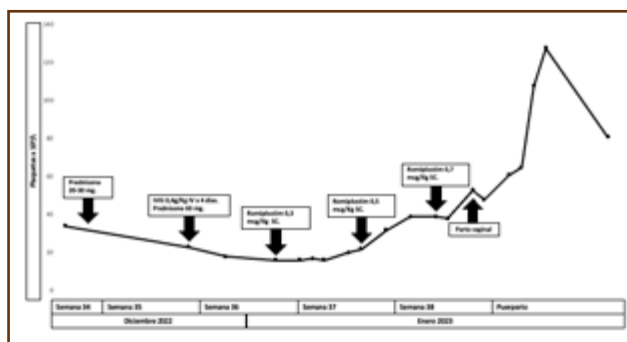


Fig. 1. Recuento plaquetario en una gestante con PTI preexistente en el periodo antenatal y refractariedad al tratamiento de primera línea. Evolución del recuento plaquetario tras el tratamiento con: 1. Corticoide (prednisona) en la semana 34; 2. IVIG + corticoide (prednisona) en la semana 35-36; 3. Análogo del receptor de la trombopoyetina (Romiplostim), a dosis ascendentes en las semanas 36, 37 y 38.

con PTI en el periodo antenatal responden a los ARTPO, sin complicaciones graves asociadas al tratamiento.

Conclusión: De acuerdo a los datos obtenidos, pese a la escasa experiencia disponible con el uso de ARTPO en paciente gestantes, podemos concluir que el Romiplostim ha sido una opción terapéutica eficaz y segura tanto para la madre como para el recién nacido.

Bibliografía recomendada:

- Chon AH, Chan RY, Lee RT, Kwong KY, Wertheimer F, Weitz IC. Multidrug Therapy for Refractory Immune Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2020;135(3):723-7. DOI: 10.1097/aog.0000000000003699
- Chua SK, Morton MJ, Svigos JM, Ross D, Kane S. Use of romiplostim in pregnancy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura: Two case reports with maternal and fetal outcomes and literature review. *Obstetric Medicine* 2020;13(1):45-50. DOI: 10.1177/1753495x18773960
- Howaidi J, Alrajhi A, Howaidi A, Alnajjar FH, Tailor IK.. Use of thrombopoietin receptor agonists in pregnancy: A review of the literature. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2021. DOI: 10.1016/j.hemonc.2021.05.004
- Michel M, Gambacorti-Passerini C, González-López TJ, Alkindi S, Cheze S, Ghanima W, et al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study. *Blood* 2020;136(26):3056-61. DOI: 10.1182/blood.2020007594
- Poston JN, Gernsheimer T. Management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Annals of Blood* 2021. DOI:10.21037/aob-20-58

PO-521. Nuevos fármacos en trombocitopenia inmune primaria. Experiencia en nuestro centro

Ana Cabrera Romero; Ainhoa Arbeo Plaza; María Amparo Pimentel Villar; María del Mar Nieto Hernández; Juan Antonio López López

Hospital Universitario de Jaén. Jaén

Introducción: La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es un trastorno autoinmune caracterizado por la destrucción prematura de plaquetas, asociado a un defecto en su producción. El diagnóstico de la PTI es de exclusión y consiste en la combinación de síntomas y trombocitopenia. Los tratamientos tradicionales se basan principalmente en la supresión y/o modulación inmunitaria. Sin embargo, el conocimiento actual de la incapacidad de una producción adecuada de plaquetas ha llevado al desarrollo de nuevos fármacos como Fostamatinib (FOS) (inhibidor de la tirosín-quinasa esplénica) y Avatrombopag (AVA) (agonista del receptor de la trombopoyetina) que conformarían el segundo escalón de tratamiento (junto con otros como Rituximab y esplenectomía) tras el fracaso de corticoesteroides e/o inmunoglobulinas intravenosas. No podemos olvidar que el tratamiento seleccionado debe ser personalizado, considerando factores como el estilo de vida del paciente y sus preferencias sobre la terapia.

Objetivo: Describir la indicación, respuesta y tolerancia de los pacientes con PTI tratados con FOS y AVA en nuestro centro.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y unicéntrico en pacientes diagnosticados de PTI que recibieron tratamiento con los nuevos fármacos (FOS y AVA) desde mayo de 2022 hasta marzo de 2023 ($n = 7$). Se clasificaron a los pacientes en dos grupos dependiendo del fármaco recibido y se observaron las características basales de los pacientes incluidos, la respuesta al tratamiento en las primeras dos semanas y al final del estudio, así como cambios de dosis y los efectos secundarios derivados del tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 7 pacientes (5 mujeres y 2 hombres), 4 de ellos con edad comprendida entre 53 y 67 años, 2 menores de 40 años y un paciente de 90 años. El grupo de FOS incluía 2 pacientes y el de AVA 5 pacientes. Todos los pacientes iniciaron tratamiento con cifra media de plaquetas de 31.000/mcL (20.000-43.000/mcL). Dentro del grupo de FOS, a las dos semanas de tratamiento un paciente presentaba cifras de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ y otro paciente $< 50 \times 10^9/L$, presentando ambos un aumento de $> 10 \times 10^9/L$. Al final del estudio todos los pacientes presentaban $> 200 \times 10^9/L$. Hubo una recaída a los 7 meses de inicio de tratamiento, precisando aumento de dosis que posteriormente pudo reducirse. En cuanto a efectos secundarios, un paciente presentó diarrea de grado moderado, tratado con antidiarreicos con buena respuesta. Dentro del grupo de AVA, tres pacientes presentaban un recuento de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ a las dos semanas de inicio de tratamiento y un paciente presentaba $< 50 \times 10^9/L$. Al final del estudio en un paciente se había suspendido tratamiento por ausencia de respuesta tras dos meses, otro paciente presentaba $> 200 \times 10^9/L$ plaquetas y otros dos precisaron aumento de dosis por cifra de plaquetas media $57 \times 10^9/L$, volviendo posteriormente a la dosis inicial en ambos casos. En el primer paciente ha sido posible mantener dosis mínimas de fármaco con buen control. En este grupo un paciente abandonó el tratamiento por erupción cutánea recidivante, no habiéndose demostrado relación con el fármaco (Tabla 1, ver página siguiente).

Conclusiones:

- AVA y FOS son fármacos indicados en pacientes con PTI crónica, de uso oral y con un perfil de seguridad favorable que puede mejorar la calidad de vida del paciente.

	PACIENTE	AÑOS	CIFRA DE PLAQUETAS (/mcl) INICIO	CIFRA DE PLAQUETAS (/mcl) 2 SEMANAS	DOSIS FINAL DEL ESTUDIO	CIFRA DE PLAQUETAS (/mcl) FINAL	EFFECTOS SECUNDARIOS
FOSTAMATINIB	N1 (MUJER)	53	20.000	1.053.000	100/12h	491.000	
	N2 (HOMBRE)	51	22.000	40.000	100/12h	283.000	DIARREA RESUELTA CON TRATAMIENTO
AVATROMBOP AG	N3 (MUJER)	90	29.000	198.000	20 mg/2 veces semana	755.000	
	N4 (HOMBRE)	67	27.000	39.000	SUSPENDIDO	-	
	N5 (MUJER)	57	43.000	165.000	20 mg/24h	36.000 (RECAÍDA)	
	N6 (MUJER)	38	36.000	210.000	20 mg/24h	79.000 (RECAÍDA)	
	N7 (MUJER)	28	42.000	-	ABANDONO	-	ERUPCIÓN CUTÁNEA NO DEMOSTRADA

2. Tanto en el grupo de pacientes tratados con FOS como en el grupo tratado con AVA se describe buena respuesta a tratamiento en las primeras semanas.
3. No se detectaron efectos secundarios graves en ningún grupo.

PO-522. La anamnesis como parte fundamental para un diagnóstico adecuado en un paciente con síndrome de Bernard Soulier

Irene Solano Almena¹; Rafael Forés Cachón¹; Irene Romera Martínez¹; Marta Liébana Villela¹; José María Bastida²; José Ramón González-Porras²; María Teresa Álvarez Román³; Lorena Díaz-Ajenjo²; José Antonio García Vela¹; Rebeca Abad Gómez¹; Alicia Brea¹; Claudia Gómez Nicolás¹; Javier Martínez-Costa Montero¹; Rocío Benito²; Rafael Francisco Duarte¹; Cristina Teresa Fernández-Maqueda¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid.

²Centro de Investigación del Cáncer (CSIC). Universidad de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Salamanca. ³Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La trombocitopenia relacionada con MYH9 (MYH9-RT) es una causa frecuente de macrotrombocitopenia congénita. La historia personal y/o familiar de trombocitopenia, las manifestaciones sistémicas como sordera neurosensorial, cataratas o nefropatía a edad precoz, así como la presencia de plaquetas gigantes y cuerpos de Döhle en el frotis, facilitan la sospecha diagnóstica. Sin embargo, esta entidad está infradiagnosticada, por lo que es necesario un diagnóstico integrado de estas patologías. Caracterización clínica y molecular de un paciente previamente diagnosticado de síndrome de Bernard Soulier (SBS) en la infancia.

Material y métodos: Reevaluación de historia clínica personal y familiar, fenotipo hemorrágico según escala ISTH-BAT, hemograma completo, frotis de sangre periférica, función plaquetaria por citometría de flujo (CMF), y estudio molecular mediante secuenciación masiva (NGS).

Resultados: Varón de 65 años diagnosticado previamente de SBS en la infancia a raíz de un estudio familiar para manejo terapéutico previo a colonoscopia. Refiere que su madre y uno de los 2 hijos también están diagnosticados de SBS en otro centro. En la nueva anamnesis refiere sordera neurosensorial desde la infancia, insuficiencia renal crónica de poco tiempo de evolución y ausencia de clínica hemorrágica. En el hemograma presenta $P = 20 \times 10^9/L$, con VPM = 23.7 fL. En el frotis destaca la presencia de plaquetas gigantes (40.6 %) (Fig. 1). El estudio de CMF no muestra alteración en la expresión de CD42b, CD41, CD61. En el estudio realizado en su hijo, tampoco se observa disminución/ausencia de las glicoproteínas de membrana. Se realiza estudio de panel de genes mediante NGS identificando una variante patogénica, *missense*, en heterocigosis (p.Asn93Lys, c.279C>G) en MYH9 (NM_002473), que afecta al *head domain* de la cadena pesada de la miosina no muscular IIa. Este dominio es considerado de alto riesgo de complicaciones sistémicas. El estudio de segregación familiar confirmó el nuevo diagnóstico de MYH9-RT.

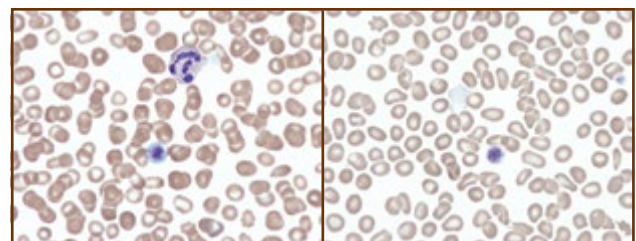


Fig. 1.

Conclusiones: La importancia de la historia personal y familiar en el despistaje de las trombocitopenias hereditarias es fundamental para realizar las pruebas necesarias que confirmen el diagnóstico adecuado. Un diagnóstico integrado facilita el manejo clínico-terapéutico del paciente y el consejo genético oportuno.

PO-523. Efecto terapéutico de plaquetas humanas liofilizadas en un modelo *in vitro* de síndrome de Bernard-Soulier y en muestras de pacientes

Patricia Molina¹; Marcos Pino¹; María Abreu-Blanco²; Matthew Dickerson²; Miquel Lozano¹; Ginés Escolar¹; Keith A. Moskowitz²; Maribel Díaz-Ricart¹

¹Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona, España. ²Cellphire Inc. Rockville, Maryland. EE. UU.

Introducción: El síndrome de Bernard-Soulier (SBS) es un trastorno autosómico recesivo que afecta a 1 en un millón de personas. Presenta defectos en el complejo glicoproteico GPIb-IX-V de las plaquetas, afectando su unión al factor de Von Willebrand, lo que interfiere con la hemostasia primaria. El tratamiento para el sangrado grave de estos pacientes son las plaquetas almacenadas a 22 °C. Las plaquetas humanas liofilizadas (PHL) son un producto derivado de plaquetas estabilizado que podría ofrecer una solución alternativa.

Objetivo: Evaluar la capacidad de PHL para corregir la función hemostática en un sistema *in vitro* de hemostasia global, el «Total Thrombus-formation Analysis System» (T-TAS01, Zacos, Japón), utilizando un modelo *in vitro* de SBS, así como sangre de pacientes con SBS.

Métodos: La subunidad GPIb α del complejo GPIb-IX-V en sangre de voluntarios sanos fue bloqueada mediante anticuerpos monoclonales dirigidos al dominio de unión al ligando (LBD), efecto confirmado mediante citometría de flujo y verificado funcionalmente por agregometría con ristocetina y T-TAS01, utilizando tres tipos de chips: PL, para función plaquetaria y AR y HD, para hemostasia global sin y con trombopenia. La capacidad de PHL para corregir la función hemostática en ambos modelos fue evaluada en el T-TAS01.

Resultados: Evaluamos tres anticuerpos dirigidos al LBD de GPIb α estudiados, de los que solo el clon AK2 fue capaz de bloquear la función sin activar la GPIb α . En estas muestras, la agregación inducida por ristocetina se redujo a $3,9 \pm 1,25$ % ($87,9 \pm 9,3$ % previo al tratamiento) y el tiempo de oclusión (TO) medido en el T-TAS01 fue prolongado 20 ± 6 % respecto a las muestras no tratadas. Tras añadir PHL (concentración final de 50×10^3 partículas/ μ L) a las plaquetas tratadas con el clon anti-GPIb α AK2, la función hemostática medida en el T-TAS01 se recuperó. También se realizaron medidas en el T-TAS01 con sangre de pacientes con SBS ($n = 3$) antes y después de añadir PHL (concentración final de 50×10^3 partículas/ μ L). T-TAS01 no detectó efecto hemostático (TO > 30min) de forma basal. Pero la adición de PHL recuperó la formación del tapón hemostático de manera muy significativa en los chips de hemostasia glo-

bal, especialmente con HD (10 ± 2 min de TO), pero no con PL (TO > 30min).

Conclusiones: La adición del anticuerpo anti GPIb α , clon AK2, a sangre de voluntarios sanos permite reproducir *in vitro* el defecto de la agregación plaquetaria que se observa en los pacientes con SBS, permitiendo evaluar el efecto terapéutico de PHL. PHL indujo una recuperación de la función hemostática en el modelo de plaquetas de SBS *in vitro* y en las muestras de pacientes de SBS, lo que sugiere que puede ser un tratamiento potencial para estos pacientes con sangrado grave.

Ayudas: con la ayuda del Departament de Recerca i Universitats de la Generalitat de Catalunya, Codi oficial 2021-SGR-01118.

PO-524. Macrotrombopenia congénita autosómica dominante asociada a una nueva variante en GFI1B

E. García Pérez; E. García Arias-Salgado; P. Acuña Butta; E. Monzón Manzano; N. Butta Col; M. I. Rivas Pollmar; M. Gutiérrez Alvariño; M. Martín Salcés; A. Dos Santos Ortas; M. T. Álvarez Román; V. Jiménez Yuste

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: Las trombopenias congénitas son un grupo de patologías muy heterogéneas de baja frecuencia que a menudo se confunden con otras enfermedades más frecuentes, tales como la trombopenia inmune.

Objetivo: Presentar el caso de una paciente de 41 años sin antecedentes de interés con macrotrombopenia congénita.

Métodos: La paciente presenta trombopenia moderada de $80-100.000/\mu$ L y un volumen plaquetario medio de 13.5 fL (rango 10.9-16.1 fL) desde 2009 (no estudios previos), sin otras citopenias. No clínica de diátesis hemorrágica salvo menstruaciones abundantes (ISTH-BATH score de 2) y sin complicaciones en cirugías. En estudio citomorfológico se objetiva anisotrombia con buena granulación sin datos de displasia. Para descartar trombotopatía asociada, se realiza agregometría, PFA-100, análisis de glicoproteínas y de función plaquetaria mediante citometría de flujo y sistema T-TAS (Total Thrombus formation Analysis System). Se realiza el estudio genético mediante secuenciación masiva (NGS) de un panel propio con un total de 364 genes relacionados con la hemostasia.

Resultados: Los resultados de agregometría con colágeno, ADP, adrenalina y ácido araquidónico, así como PFA-100, se encontraban dentro de la normalidad. Los niveles de receptores, activación plaquetaria, expresión de P-selectina y CD63 en la citometría de flujo (Tabla 1, ver página siguiente) y la formación de trombos dependiente de plaquetas en T-TAS fueron normales. Mediante NGS, se detectó una variante de significado incierto en heterocigosis (VAF 53 %) en el gen GFI1B (c.550C>T; p.Arg184Cys), no descrita hasta la fecha en la literatura actual. Numerosas variantes en este gen se han relacionado con el desorden plaquetario tipo 17 (macrotrombopenia congénita autosómica

Tabla 1.					
Media fluorescencia	CD41	CD61	CD42a	CD42b	
Paciente	958.7	295.5	303.4	161.6	
Controles (media SD)	654 ± 44	173 ± 21	216 ± 20	122 ± 17	
% plaquetas positivas	PAC1-TRAP	PAC1-ADP	p-selectina-TRAP	p-selectina-ADP	CD63-TRAP
Paciente	94.3	92.9	86.3	42.5	84.0
Controles (media SD)	76 ± 11	86 ± 4	88 ± 5	45 ± 6	58 ± 12

dominante) con reducción de gránulos alfa plaquetarios y tendencia hemorrágica variable. También se habían descrito variantes asociadas a un aumento de expresión de CD34 en plaquetas y megacariocitos. En las plaquetas del paciente pudimos detectar sobreexpresión de CD34 mediante citometría de flujo, no detectándose en plaquetas control (Fig. 1). También en cultivos de megacariocitos del paciente se observó sobreexpresión de CD34 en las plaquetas generadas a diferencia de los controles.

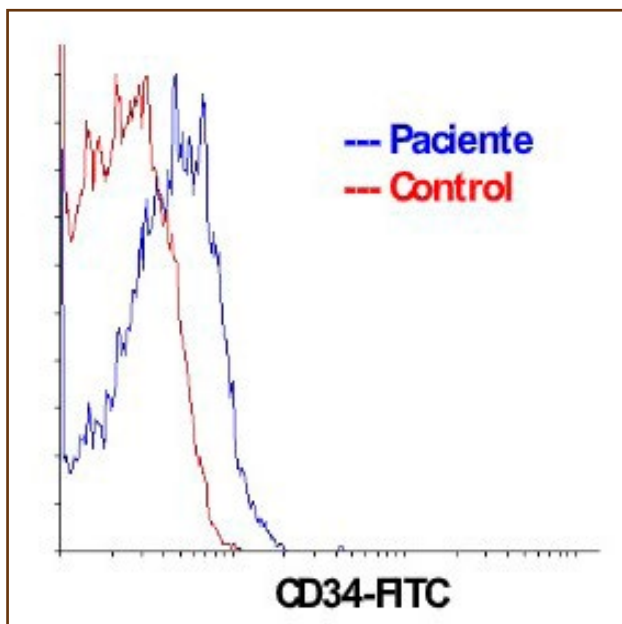


Fig. 1.

Conclusiones: Se presenta una nueva variante en el represor transcripcional GFI1B que afectaría al proceso de diferenciación hematopoyético provocando la sobreexpresión de CD34 en megacariocitos y plaquetas, pero a diferencias de otras variantes sin afectar los gránulos-alfa.

P0-525. Primer caso clínico con sospecha de trombopatía causado por una variante *missense* en el gen *APOLD1*

Perla Bandini¹; Susanna Gassiot²; Nina Borràs²; Rubén Berruero³; Laura Martín-Fernández²; Natalia Comes³; Lorena Ramírez²; Francisco Vidal⁴; Irene Corrales⁴

¹Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. Departament de Genètica, Microbiologia y Estadística, Unive. Barcelona. ²Servei de Diagnòstic de Laboratori. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Institut de Recerca Pediàtrica. Hospital San Joan de Déu. Barcelona (IRP-HSJD), Universitat de Barcelona. Barcelona. ³Servei d'Hematologia Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Institut de Recerca Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (IRP-HSJD). Universitat de Barcelona. Barcelona. ⁴Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona

Introducción: Los trastornos hemorrágicos hereditarios (THH) se caracterizan por defectos en la hemostasia que conducen a una mayor susceptibilidad al sangrado causada, principalmente, por trastornos plaquetarios congénitos (TPC), defectos de la coagulación o alteraciones en el tejido conectivo. Los avances en la capacidad para estudiar el DNA gracias a la aparición de la NGS han favorecido el diagnóstico molecular de estos trastornos que hasta la fecha resultaba inabordable debido al gran número de genes implicados. En este estudio, se presenta el caso de un paciente pediátrico que debutó a los 11 años con un hematoma subdural espontáneo. Las pruebas de laboratorio evidenciaban un recuento plaquetario normal ($300 \times 10^9/L$), niveles antigénicos del factor de Von Willebrand (VWF:Ag) del 126 %, disminución de la agregación con ADP y reducción de la secreción del ATP contenido en los gránulos plaquetarios, orientando la sospecha hacia un TPC.

Objetivo: El objetivo de este estudio consiste en identificar la base genética de la patología mediante la secuenciación del exoma completo (WES).

Métodos: La WES se realizó mediante la aplicación el protocolo *Illumina DNA Prep with Enrichment* en el *Next-Seq500* (Illumina). El análisis bioinformático para identificar y anotar variantes en el formato VCF se realizó con los programas *DRAGEN Enrichment* y *Variant Interpreter* (Illumina). Se aplicaron filtros de frecuencia ($MAF < 1\%$) y calidad de las variantes, además de la aplicación de un panel virtual de genes relacionados con los THH.

Resultados: El análisis de la WES realizado en 2019 no resultó concluyente. Sin embargo, tras la actualización en 2022 del panel de genes en base a la bibliografía relacionada con los THH, el reanálisis del exoma permitió la identificación de una variante *missense* en heterocigosis en el gen *APOLD1* no descrita previamente (NM_001130415.1:c.674T>G, p.Val225Gly). El *APOLD1* se asoció por primera vez a THH en el 2022, cuando Stritt et al. identificaron una variante *nonsense* (p.Arg49Ter) en heterocigosis en una familia francesa con diátesis hemorrágica, secreción reducida de ATP, VWF: Ag > 127 % y niveles elevados de Angiopoietina-2 en plasma. Un estudio funcional demostró que el silenciamiento de *APOLD1* conduce a la liberación de

VWF y Angiopoietina-2 contenidos en los corpúsculos de *Weibel-Palade* de las células endoteliales, alterando la permeabilidad vascular. Nuestro estudio aporta una nueva variante, clasificada como de significado incierto según la *American College of Medical Genetics and Genomics*, pero con predicción patogénica mediante el análisis *in silico* con los algoritmos *SIFT* y *Polyphen*.

Conclusiones: Este estudio pone de manifiesto el valor de la WES y la importancia de la actualización periódica del panel virtual de genes utilizado para su reanálisis. La realización de los estudios de segregación y la determinación de los niveles plasmáticos de Angiopoietina-2, junto con el valor de VWF:Ag = 126 % y de la secreción disminuida de ATP, permitirán demostrar definitivamente la correlación genotipo-fenotipo en el paciente estudiado. Finalmente, los estudios de secuenciación del RNA ayudarán a confirmar el efecto patogénico de esta mutación.

PO-526. Microangiopatías trombóticas: púrpura trombocitopénica trombótica refractaria. A propósito de un caso

P. Lizama Pérez¹; M. Aceituno Caneiro¹; M. Pereiro Sánchez¹; J. del Río Garma²; J. L. Sastre Moral¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense. ²Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña

Introducción: La PTTa (púrpura trombocitopénica trombótica adquirida) es un tipo de microangiopatía trombótica en la que es fundamental sospecha diagnóstica precoz y el inicio del tratamiento con recambios plasmáticos (RPs) y corticoterapia a altas dosis. La adición de otros fármacos como Rituximab y Caplacizumab ha demostrado una mejoría de la respuesta y evolución de los pacientes. Presentar el caso de PPTa en nuestro centro.

Caso clínico: Mujer de 36 años que acude al SUH por astenia, y orina colúrica. La paciente niega focalidad neurológica, dolor torácico o sangrados visibles. En la analítica destaca: Cr 0,7, bilirrubina total 2,8 (a expensas de indirecta), troponina normal, LDH 3200, haptoglobina indetectable, Hb 8,3, Plaquetas 4.000, Retis 12,4, Coombs directo negativo. En FSP se aprecia > 10 % de esquistocitos. Con todo ello, el diagnóstico de sospecha es de PTT con escala PLASMIC 6. Se instaura tratamiento inicial con prednisona 1 mg/kg peso/día + recambios plasmáticos de 1V diarios (iniciando el primero la tarde del ingreso). En la determinación previa al inicio de tratamiento la paciente presenta un nivel de ADAMTS13 < 0,2 con un efecto inhibitorio del 9,6 %, lo que confirma el diagnóstico de PTTa. En el día +7 tras inicio de tratamiento, la paciente presenta un nivel de plaquetas de 103.000 y Hb de 9.1 g/dl. Posteriormente sufre un nuevo descenso de cifras, bajando en el día +12 a 58.000 plaquetas, momento en el cual se decide inicio de Rituximab semanal x4 dosis y aumento de corticoides a 1,5 mg/kg peso/día. En los días +15 y +20 se realiza determinación de ADAMTS13, obteniendo valores de actividad de 0,3 y 0,7 respectivamente. Se continúa con el recambio plasmático y se administra una tercera dosis de Rituximab a día +23, momento en el cual dado que la cifra se mantiene por encima de 110.000 y se decide suspender RP (Al alta se habían realizado

un total de 27 RPs) y dar el alta al día +30. Se realiza control analítico el día +33 presenta una bajada de plaquetas (93.000), por lo que se decide el inicio de ciclosporina a dosis intermedias (100 mg/24 h). Se realiza nuevo control el día +40 y la paciente presenta 22.000 plaquetas, por lo que la paciente se encuentra en situación de PTT en recaída/refractariedad y se decide ingreso. En el día +41 se reanudan los RPs y se inicia el tratamiento con Caplacizumab diario. En el día +45, tras 5 días con RPs y administración de Caplacizumab la paciente presenta 105.000 plaquetas. Se mantienen recambios plasmáticos hasta conseguir respuesta de plaquetas > 150.000, tras lo cual se suspende. En el día +49 la analítica muestra 179.000 plaquetas y se realiza determinación de ADAMTS13 con una actividad del 71 % (Figs. 1 y 2).

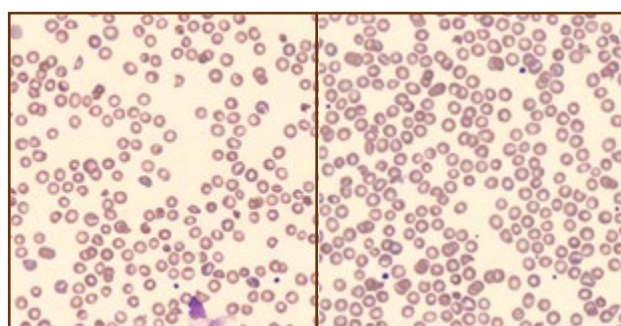


Fig. 1. Frotis de sangre periférica al diagnóstico. Esquistocitos.

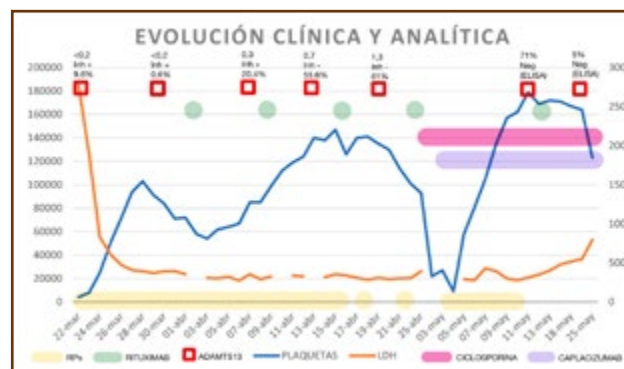


Fig. 2. Evolución analítica y terapéutica de la paciente.

Discusión: Ante una alta sospecha diagnóstica de PTT es fundamental iniciar tratamiento con RPs y corticoterapia de forma precoz. El inicio de Rituximab en primera línea se ha asociado a una mejor evolución y disminución de las recaídas. En este caso destaca la recaída temprana, con brusco descenso de plaquetas y persistencia de ADAMTS13 muy bajo, en probable relación con presencia de potentes anticuerpos inhibidores. Tras la primera recaída se iniciaron Ciclosporina y Caplacizumab, obteniendo una recuperación analítica mucho más rápida que la previa. La adhesión del tratamiento con Caplacizumab, permitió una respuesta rápida con remisión de la trombopenia, normalización de cifras de ADAMTS13 y negativización de anticuerpos inhibidores.

Bibliografía recomendada:

1. Wu N, Liu J, Yang S, Kellett ET, Cataland SR, Li H, et al. Diagnostic and prognostic values of ADAMTS13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2015;55(1):18-24. DOI: 10.1111/trf.12762
2. https://www-uptodate-com.mergullador.sergas.es/contents/immune-ttp-treatment-of-clinical-relapse_search=caplacizumab&source=search_result&selectedTitle=3~11&usage_type=default&display_rank=2#H19005308
3. Mingot Castellano ME, Pascual Izquierdo C, González A, Viejo Llorente A, Valcarcel Ferreiras D, Sebastián E, et al. Recomendaciones para el abordaje clínico de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica. *Medicina Clínica* 2021 DOI: 10.1016/j.medcli.2021.03.040

PO-527. Impacto farmacoeconómico de la farmacoterapia en PTI refractaria en un hospital universitario

Beatriz Sánchez-Quiñones; Ángel Raso; Nataly Ibarra; Cristina Antón; Antonio Jover; Amparo Santamaría

Hospital Universitario Vinalopó. Elche, Alicante

Introducción: La trombocitopenia inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida que cursa con manifestaciones clínicas variables y cuyo diagnóstico, tratamiento y seguimiento es complejo afectando a la salud de los pacientes que la sufren, así como a su calidad de vida. Tras el tratamiento de primera línea con el uso de corticosteroides y el fracaso de estos, se considera el abordaje de segunda línea. El uso de los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) se ha establecido como tratamiento de segunda línea en las guías de manejo clínico de la PTI. Los TPO-RA: eltrombopag, romiplostin y avatrombopag son fármacos que generan un aumento de la producción de plaquetas ya que estimulan el receptor de la trombopoyetina. Fostamatinib está indicado para el tratamiento de la PTI crónica en pacientes adultos que son resistentes a otros tratamientos.

Objetivo: El objetivo de este estudio es realizar una evaluación comparativa del coste de la posología media de los tratamientos tras fallo a primera línea en el Hospital de Vinalopó en el primer cuatrimestre de 2023.

Métodos: Se realizó una evaluación comparativa del coste anual con respecto a la posología de inicio y posología máxima de los diferentes tratamientos tras fallo de primera línea. Se evaluó además la dosis media ponderada según la literatura científica para eltrombopag, avatrombopag, romiplostin y fostamatinib.

Resultados: Se estudió por último el coste de la posología media de los pacientes tratados en el hospital de Vinalopó en el periodo descrito. Un 77 % (n = 15) de los tratados con eltrombopag recibieron una dosis media ponderada (DMP) de 61 mg/día; a un 11 % (n = 3) se les administró avatrombopag con una DMP de 40 mg/día; el 8 % (n = 2) fueron tratados con fostamatinib y DMP de 250 mg/día; y al 4 % (n = 1) de ellos se les administró romiplostin con una DMP de 9 mcg/kg/sem (Fig. 1). En base al consumo medio según su posología de inicio de referencia (20 mg/día), avatrombopag representa la opción más económica tras ritu-

ximab, siendo eltrombopag un 33 % más caro que romiplostin. Los resultados de la evaluación de la dosis ponderada según la literatura, muestra avatrombopag un 32,8 % más económico que eltrombopag, el cual representa la opción más cara tras romiplostin (Fig. 2). Con respecto al coste anual de la posología media en Vinalopó, avatrombopag representa un 7,9 % más de coste que eltrombopag, aunque hay que tener en cuenta que la experiencia en el hospital con avatrombopag es de 3 pacientes refractarios a otros agonistas tratados con dosis máxima en los que se hizo switch, frente a los 7 tratados con eltrombopag (Tabla 1).

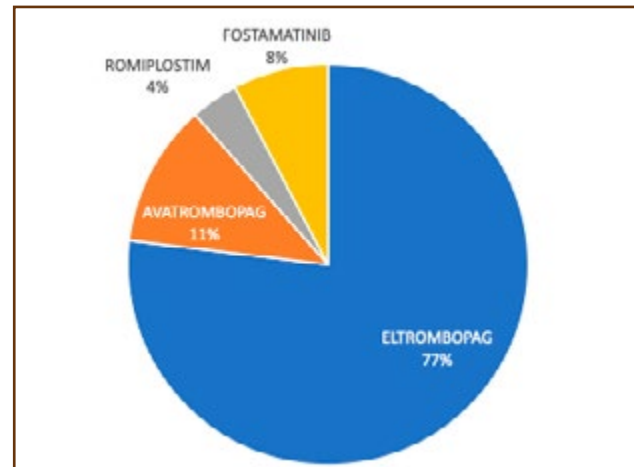


Fig. 1. Porcentaje de pacientes H. U. Vinalopó, 2023.

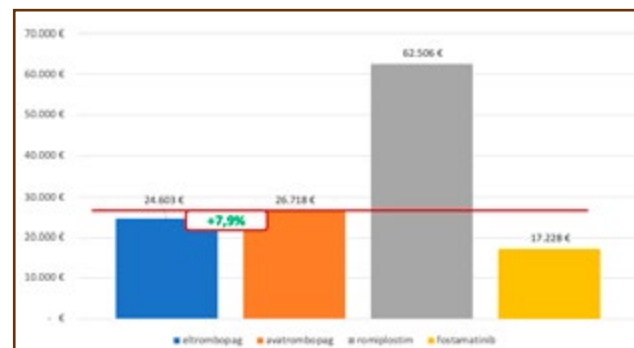


Fig. 2. Coste anual posología media Vinalopó.

	Coste anual	Coste anual PA
Eltrombopag 25 mg	52.426,40 €	190.610,23 €
Eltrombopag 50 mg	138.183,83 €	
Avatrombopag 20 mg	21.179,48 €	21.179,48 €
Romiplostin 250 mcg	66.823,02 €	66.823,02 €
Fostamatinib 100 mg	1.417,99 €	11.343,92 €
Fostamatinib 150 mg	9.925,93 €	

Conclusiones: En este estudio hemos constatado el alto impacto presupuestario de la farmacoterapia en la PTI crónica. Entre ellos, avatrombopag, además de mejorar la calidad de vida, presenta datos farmacoeconómicos mejores frente a los otros, siendo Eltrombopag el que mayor coste presenta según su pauta de inicio, pero es ampliamente superado por romiplostim tanto en la pauta ponderada como la dosis pauta máxima. Sin embargo, Avatrombopag aparece como una excelente alternativa coste eficiente al resto de AR-TPO, tanto para inicios de tratamiento en segunda línea como para *switch* tras AR-TPO en pacientes seleccionados.

TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

PO-528. Evaluación dinámica del riesgo tromboembólico y hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados con acenocumarol

María José Serna Muñoz¹; José Miguel Rivera Caravaca²; Cristina Aroca Valverde¹; Francesca Labbadia¹; Vanessa Roldán Schilling¹

¹Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ²Facultad de Enfermería. Universidad de Murcia. Murcia

Introducción y objetivos: La fibrilación auricular (FA) se asocia con un aumento significativo de la morbimortalidad, especialmente derivado del alto riesgo tromboembólico. Tanto el riesgo de sufrir un ictus como una hemorragia en pacientes con FA a menudo se estima de forma basal y se usa para predecir eventos durante años después, sin tener en cuenta que el riesgo no es estático, si no que varía a lo largo del seguimiento. El objetivo fue investigar si la evaluación dinámica de las escalas CHA₂DS₂-

VASc y HAS-BLED mejoraría la predicción de riesgo de ictus y hemorragia mayor en una cohorte de paciente con FA tratados con antivitamina K (AVK).

Métodos: Se incluyeron pacientes con FA en tratamiento estable con AVK durante los 6 meses previos. Se registraron los eventos isquémicos y hemorrágicos durante 6 años. Las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED se recalcularon cada 2 años y se testaron en periodos de 2 años (del año 0 al 2, del 2 al 4 y del 4 al 6).

Resultados: Se reclutaron 1361 pacientes (50.9 % mujeres; edad mediana 76 años [RIC 71-81]; CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED medios de 4,0 ± 1,7 y 2,9 ± 1,2). El CHA₂DS₂-VASc basal fue comparado con las reevaluaciones dinámicas a los 2 y a los 4 años. El CHA₂DS₂-VASc a los 2 años presentó una capacidad predictiva de ictus isquémico significativamente mayor que el cálculo basal, testado durante el período de 2 a 4 años (estadístico c: 0,70 vs 0,6, *p* < 0,001). La mejora integrada de la discriminación (IDI) y la mejora de la reclasificación neta (NRI) mostraron una mejora en la sensibilidad de 0,01 (*p* < 0,001) y la reclasificación (0,67, *p* < 0,001). El CHA₂DS₂-VASc recalculado a los 4 años también mostró un mayor rendimiento predictivo que el cálculo basal para el período de 4 a 6 años (estadístico c: 0,76 vs 0,68, *p* = 0,026). Igualmente, se obtuvieron mejoras en la sensibilidad (IDI = 0,03, *p* < 0,001) y reclasificación (NRI = 0,75, *p* < 0,001). El HAS-BLED calculado a los 2 años mostró mayor capacidad predictiva de hemorragia mayor durante el período de 2 a 4 años que el cálculo basal (estadístico c: 0,70 vs 0,66, *p* = 0,003). En consecuencia, IDI y NRI mostraron mejoras significativas para la escala dinámica en comparación con la basal (IDI = 0,02, *p* = 0,001; NRI = 0,44, *p* < 0,001). Para la hemorragia mayor durante el período de 4 a 6 años, el estadístico c de la escala HAS-BLED recalculada a los 4 años no fue significativamente diferente al del HAS-BLED basal (0,63 vs 0,62, *p* = 0,751), aunque hubo un ligero aumento en la sensibilidad (IDI = 0,01, *p* = 0,018) (Tablas 1 y 2, ver página siguiente).

Tabla 1. Estadístico C, comparación entre estadísticos C, IDI y NRI del CHA2DS2-VASc dinámico en comparación con el basal

	Estadístico C	IC 95%	Z score*	p*	IDI	IC 95%	p	NRI	IC 95%	p
Ictus isquémico/AIT a los 4 años										
CHA ₂ DS ₂ -VASc basal	0,604	0,576-0,631	-	-	-	-	-	-	-	-
vs. CHA ₂ DS ₂ -VASc a los 2 años	0,701	0,675-0,727	3,628	<0,001	0,014	0,007 / 0,020	<0,001	0,677	0,427 / 0,926	<0,001
Ictus isquémico/AIT a los 6 años										
CHA ₂ DS ₂ -VASc basal	0,682	0,653-0,710	-	-	-	-	-	-	-	-
vs. CHA ₂ DS ₂ -VASc a los 2 años	0,670	0,640-0,697	0,889	0,374	0,002	-0,001 / 0,004	0,211	0,209	-0,092 / 0,511	0,173
vs. CHA ₂ DS ₂ -VASc a los 4 años	0,761	0,734-0,786	2,234	0,026	0,030	0,016 / 0,044	<0,001	0,757	0,496 / 1,018	<0,001

*Para la comparación entre estadísticos C. IC: intervalo de confianza; IDI: índice de mejora de la discriminación integrada; NRI: índice de mejora de la reclasificación neta.

Tabla 2. Estadístico C, comparación entre estadísticos C, IDI y NRI del HAS-Gled dinámico en comparación con el basal

	Estadístico C	95% CI	Z score*	p*	IDI	95% CI	p	NRI	95% CI	p
Sangrado mayor a los 4 años										
HAS-BLED basal	0,663	0,632-0,693	-	-	-	-	-	-	-	-
vs. HAS-BLED a los 2 años	0,709	0,680-0,738	2,987	0,003	0,016	0,006 / 0,026	0,001	0,444	0,287 / 0,600	<0,001
Sangrado mayor a los 6 años										
HAS-BLED basal	0,623	0,593-0,652	-	-	-	-	-	-	-	-
vs. HAS-BLED a los 2 años	0,613	0,582-0,642	0,467	0,640	-0,001	-0,003 / 0,001	0,419	-0,063	-0,246 / 0,119	0,498
vs. HAS-BLED a los 4 años	0,631	0,601-0,660	0,318	0,751	0,009	0,001 / 0,016	0,018	-0,002	-0,174 / 0,170	0,977

*Para la comparación entre estadísticos C. IC: intervalo de confianza; IDI: índice de mejora de la discriminación integrada; NRI: índice de mejora de la reclasificación neta.

Conclusiones: En pacientes con FA, el riesgo de ictus y hemorragia es dinámico. La reevaluación de las escalas de riesgo ha mostrado una mayor capacidad predictiva que la evaluación basal. Por tanto, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED deben reevaluarse regularmente.

PO-529. Programa para el cambio de tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular y tratamiento antivitaminas-K con TTR bajo: consulta multidisciplinar con enfermera gestora de casos

Laura Quintana Paris; Paula Estupiñan Cabrera; Álvaro Veiga Vaz; Fernando Gómez Cornejo Díaz; Ana Ruano Arriagada; Nira Navarro García; María Teresa Gómez Casares

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: Desde que contamos con los anticoagulantes de acción directa (ACODs) en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con Fibrilación Auricular (FA) no valdular es posible mejorar la calidad de la anticoagulación en los pacientes que toman correctamente fármacos antivitaminas-K (AVK) y tienen un Tiempo en Rango Terapéutico (TRT) bajo. Las clínicas de anticoagulación o Unidades de Trombosis y Hemostasia son fundamentales en esta actividad asistencial.

Objetivo: Diseñar e implementar en la Unidad de Trombosis y Hemostasia de nuestro centro un programa para la evaluación y cambio de anticoagulante de pacientes con FA con AVK y malos controles de INR. Este programa incluye a los hematólogos de la Unidad así como a una enfermera gestora de casos que interviene en tareas de evaluación, planificación, gestión documental y consulta enfermera.

Métodos: Desde el comienzo del programa en octubre de 2022 una enfermera gestora de casos recibió formación específica sobre tratamiento anticoagulante. Participó en la redacción de documentos y protocolos (hojas informativas para pacientes, *checklists* para consulta enfermera para AVK y ACODs, protocolos de consulta enfermera...) y realizó la evaluación estadística de los pacientes anticoagulados con AVK para seleccionar aquellos que debían ser vistos en consulta. Tras seis meses de programa evaluamos la actividad realizada en consulta multidisciplinar de cambio de anticoagulante.

Resultados: Al inicio del programa en nuestra área de salud había 5313 pacientes anticoagulados con AVK. De éstos, 1555 tenían como diagnóstico principal o secundario FA y además tenían un TRT calculado por el método de Rosendaal para el último año < 70 %. Durante los meses del programa citamos en consulta telefónica y luego presencial a 135 pacientes, de los que 23 ya habían cambiado de anticoagulante a ACOD (20 por Cardiología, 2 por Medicina Interna y 1 por Neurología), y de éstos, 6 tenían dosis erróneas de ACODs (5 dosis más bajas y 1 dosis más alta) que precisaron ajuste en consulta. En total cambiamos de anticoagulante a 120 pacientes. Las características de estos pacientes se presentan en la [tabla 1](#) (ver página siguiente). En la [figura 1](#) (ver página siguiente) se exponen los ACODs indicados en consulta de cambio de anticoagulante. Todos los pacientes recibieron en su visita una sesión formativa sobre su tratamiento anticoagulante e información para su médico de Atención Primaria para el seguimiento clínico de los pacientes tras el cambio de anticoagulante.

Conclusiones: La revisión sistemática de los pacientes con malos controles de TRT y la consulta multidisciplinar con una enfermera gestora de casos y un hematólogo facilita el cambio de anticoagulante en la consulta de Hematología y permite implementar un sistema de mejora de la calidad del tratamiento anticoagulante.

Tabla 1. Características de los 135 pacientes revisados en consulta multidisciplinar del programa

	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad (años)	80	52	94
Peso (kg)	77	40	140
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4	1	8
HAS-BLED	2	1	5
Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI) (ml/min)	62	17	100
TRT basal en octubre 22 (%)	46	0	70

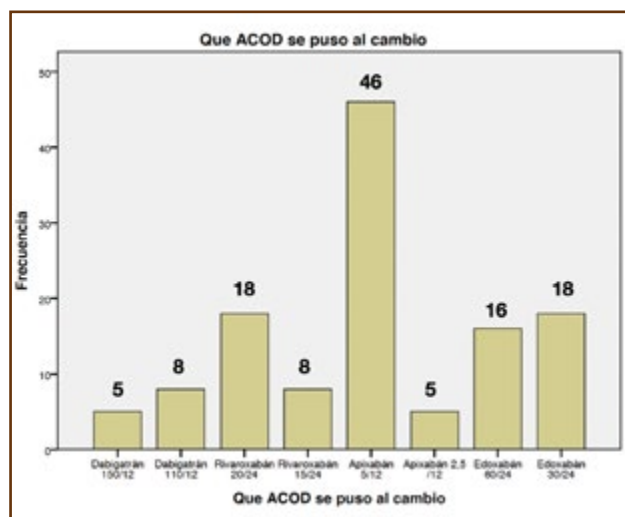


Fig. 1. Frecuencias de ACODs y dosis indicadas tras consulta multidisciplinar de cambio de anticoagulante.

PO-530. Impacto del cese de la anticoagulación oral en una cohorte de pacientes con fibrilación auricular. Implicación en el riesgo trombótico y hemorrágico

Eva Soler Espejo¹; Victoria Martínez Serna²; Lucía García Tomás¹; Francisco Marín Ortuño³; María Luisa Lozano Almela¹; José Miguel Rivera Caravaca⁴; Vanessa Roldán Schilling¹

¹Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. Murcia. ²Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia. ³Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. CIBERCV. IMIB-Pascual Parrilla. Murcia. ⁴Facultad de Enfermería. Universidad de Murcia. CIBERCV. IMIB-Pascual Parrilla. Murcia

Introducción: La anticoagulación oral es fundamental en la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fi-

brilación auricular (FA). Históricamente, los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido ampliamente utilizados, requiriendo un riguroso control del rango terapéutico (TRT). Garantizar una anticoagulación de calidad, definida por un TRT $\geq 70\%$, se asocia con un menor riesgo de eventos adversos. Aunque los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) han demostrado tener un perfil más favorable en términos de eficacia y seguridad, su acceso está actualmente limitado a pacientes con un control deficiente de la anticoagulación (TRT $< 65\%$). Nuestro objetivo fue verificar si los pacientes que suspenden el tratamiento anticoagulante experimentan un incremento del riesgo de eventos adversos. Además, nos propusimos investigar si aquellos pacientes con un TRT $< 65\%$ podrían beneficiarse al cambiar de AVK a ACODs.

Métodos: Estudio de cohortes que incluyó pacientes con FA no valvular que iniciaban tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de la vitamina K (AVK) entre julio de 2016 y junio de 2018. Se recogieron eventos adversos primarios relacionados con el mantenimiento de la anticoagulación con AVK, el cambio de tratamiento con AVK a ACODs o el cese de la anticoagulación (interrupción de AVK, cambio a heparina de bajo peso molecular o antiagregación) a los 2 años de seguimiento. Estos eventos adversos relacionados fueron los ictus isquémicos y/o accidentes isquémicos transitorios (AIT), las hemorragias mayores y la muerte por cualquier causa, así como un evento combinado entre los tres anteriormente citados.

Resultados: Se incluyeron 1050 pacientes (51,4 % mujeres; mediana de edad de 77 [70-83] años) (Tabla 1). De estos, el 45,3 % (476) tenían una calidad deficiente de la anticoagulación, definida por un TRT $< 65\%$. A nivel global, los pacientes que ce-

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	n = 1050
Demográficos	
Edad (años), mediana (RIC)	77 (70-83)
Mujeres, n (%)	540 (51,4)
Escalas de riesgo	
CHA ₂ DS ₂ -VASc, mediana (RIC)	4 (3-5)
HAS-BLEED, mediana (RIC)	2 (2-3)
Comorbilidades, n (%)	
Hipertensión	879 (83,7)
Diabetes mellitus	395 (37,6)
Ictus isquémico/AIT	163 (15,5)
Cardiopatía isquémica	191 (18,2)
Vasculopatía periférica	66 (6,3)
IC o FEVI deprimida	263 (25)
Enfermedad renal	197 (18,8)
Tabaquismo	159 (15,1)
Hipercolesterolemia	613 (58,4)
EPOC/ SAHS	231 (22)
Enolismo	72 (6,9)
Enfermedad hepática	69 (6,6)
Enfermedad tiroidea	140 (13,3)
Neoplasia maligna previa	150 (14,3)

Continúa en la página siguiente

Tabla 1 (Cont.). Características basales de los pacientes	
	n = 1050
<i>Tratamiento concomitante, n (%)</i>	
Antiarrítmicos	124 (11,8)
IECAS	259 (24,7)
ARA II	456 (43,4)
Calcio-antagonistas	320 (30,5)
Estatinas	505 (48,1)
Beta-bloqueantes	726 (69,1)
Diuréticos	574 (54,7)
Antiagregantes	246 (23,4)

RIC: rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar; AIT: accidente isquémico transitorio; IC: insuficiencia cardiaca; FEV1: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAHS: síndrome de la apnea-hipoapnea del sueño; IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina.

Tabla 2. Efectos adversos primarios según el tratamiento				
	Mantiene AVK	Cambio a ACOD	Cese anticoagulación	p-valor
<i>Global, n (%)**</i>				
Ictus isquémico/AIT	38 (5)	6 (2,8)	3 (4,1)	0,411
Hemorragia mayor	30 (3,9)	6 (2,8)	4 (5,4)	0,583
Muerte	128 (16,7)	13 (6,2)	21 (28,4)	< 0,001
Combinado*	173 (22,6)	23 (10,9)	25 (33,8)	< 0,001
<i>TRT < 65 %, n (%)**</i>				
Ictus isquémico/ AIT	25 (7,1)	2 (2,1)	1 (3,1)	0,411
Hemorragia mayor	12 (3,4)	2 (2,1)	2 (6,2)	0,583
Muerte	70 (20)	7 (7,4)	8 (25)	0,010
Combinado *	93 (26,6)	9 (9,6)	10 (31,3)	< 0,001

*Combinado: ictus isquémico/AIT, hemorragia mayor y/o muerte. **Expresado como número de eventos por 100 pacientes durante un periodo de 2 años.

saron la anticoagulación (no iniciando ACODs) experimentaron un aumento significativo en el riesgo de sufrir un evento combinado de ictus isquémico/AIT, hemorragia mayor y/o muerte (HR 1,671; IC 95 % 1,093-2,556; $p = 0,018$), así como un mayor riesgo de muerte por cualquier causa (HR 1,648; IC 95 % 1,030-2,635; $p = 0,037$) (Tabla 2). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes que suspendieron la anticoagulación y aquellos que la mantenían con TRT < 65 % ($p = 0,763$). Solo el 19,7 % de estos pacientes, cambiaron a ACODs durante su seguimiento, con una disminución significativa de la incidencia de eventos combinados y muerte ($p < 0,001$), tanto en los pacientes con TRT < 65 % (HR 0,382; IC 95 % 0,191-0,766; $p = 0,007$) como a nivel global (HR 0,540; IC 95 % 0,348-0,838; $p = 0,006$). Además, se observó una disminución significati-

va en la muerte por cualquier causa tanto en los pacientes con TRT < 65 % (HR 0,382; IC 95 % 0,172-0,846; $p = 0,018$) como a nivel global (HR 0,410; IC 95 % 0,230-0,729; $p = 0,002$) (Fig. 1, ver página siguiente).

Conclusiones: En esta cohorte prospectiva de pacientes con FA, el cese del tratamiento anticoagulante oral se asoció a un mayor riesgo de sufrir complicaciones como ictus isquémico/AIT, hemorragia mayor y/o muerte. Además, se observó que casi la mitad de los pacientes tenían una calidad deficiente en la anticoagulación. Aquellos con un TRT < 65 % que cambiaron de AVK a ACODs, experimentaron una reducción significativa del riesgo de eventos adversos. Estos resultados apoyan que, en pacientes con una calidad deficiente de la anticoagulación, se considere el cambio de tratamiento a ACODs.

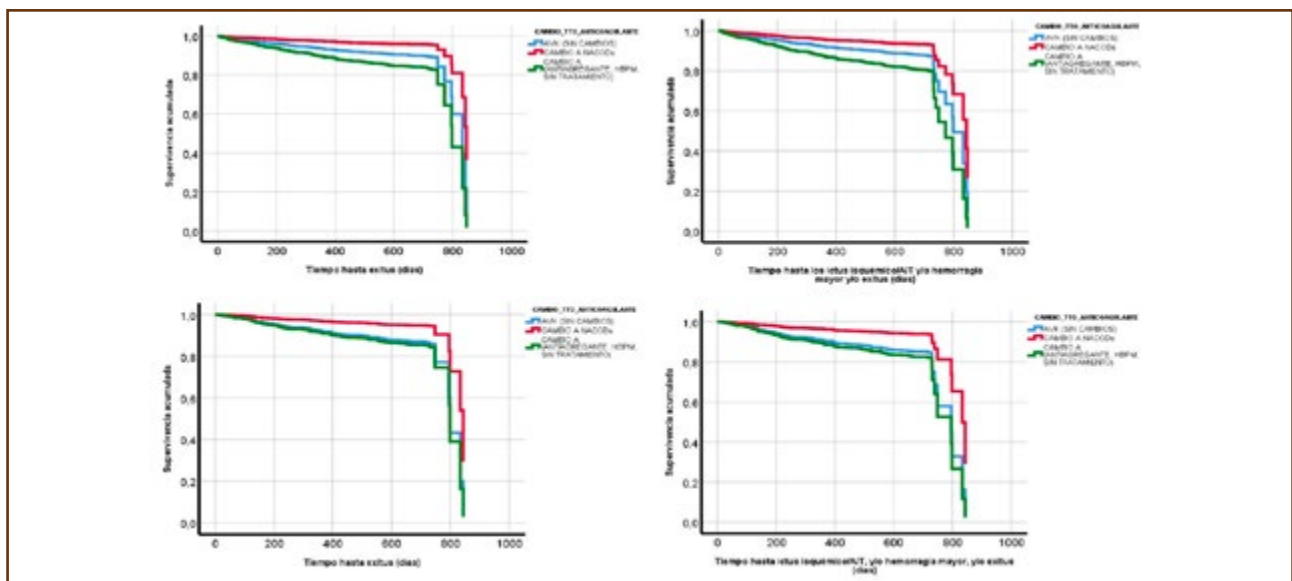


Fig. 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier a nivel global y TRT < 65 %. A. Curva de supervivencia libre de muerte y supervivencia libre de ictus isquémico/AIT, sangrado mayor y/o muerte según cambio de tratamiento a nivel global. B. Curva de supervivencia libre de muerte y supervivencia libre de ictus isquémico/AIT, sangrado mayor y/o muerte según cambio de tratamiento en pacientes con TRT < 65 %.

PO-531. Evolución de la prescripción de dosis bajas de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en nuestra área de salud. ¿Prescribimos mejor?

Marina Pérez Bravo; Sonia Garcés Piquer; Sonia Pi Ruano; Arantxa Ruiz López; Fernando Benito; Pablo Llorente Alegre; Carmen Más Ochoa; Aima Lancharro Anchel; Inmaculada García Navarro; Carolina Villegas DaRos; Rosalía de la Puerta Paula; Francisca López Chuliá

Hospital Arnau de Vilanova-Llíria. Valencia

Introducción: La prescripción de ACOD ha aumentado de forma significativa en los últimos años en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Estos tienen perfectamente definidos los criterios de dosificación y ajuste de dosis en sus fichas técnicas. En 2019 realizamos un análisis de la prescripción multidisciplinar de ACOD en nuestra área de salud, confirmando una prescripción de dosis bajas similar a los estudios en vida real publicados. Estos resultados, fueron compartidos y analizados con las especialidades que prescriben ACOD con el objetivo de mejorar la prescripción y evitar infradosificaciones injustificadas.

Objetivos: Analizar la prescripción de ACOD realizada desde 2019 hasta la actualidad y compararla con los resultados de la comunicación realizada en 2019, con el objetivo de comprobar la reducción del número de casos infradosificados sin justificación aparente.

Métodos: Analizamos el registro de los nuevos pacientes anticoagulados con ACOD en nuestra área de salud desde junio de 2019 hasta mayo de 2023 y determinamos la proporción de pacientes con dosis bajas, analizando además el motivo (clínico o analítico) y se compara con los datos disponibles del análisis previo a esa fecha.

Resultados: Analizamos un total de 1498 pacientes anticoagulados con ACOD desde junio de 2019 hasta mayo de 2023 (grupo B) y los comparamos con los 897 pacientes disponibles en el registro que fueron analizados en la comunicación de 2019 (grupo A). Grupo A con una edad mediana de 79 años (rango 16-99) y grupo B con una edad mediana de 77 años (rango 26-99). Las principales características de ambos grupos se resumen en la tabla 1. En el grupo A un 39.2 % de pacientes recibían la dosis reducida mientras que en el grupo B únicamente un 29 % de los pacientes. Se confirma una significativa disminución en la prescripción de dosis baja de apixabán (grupo A 43 %, grupo B 25 %) y de rivaroxabán (grupo A 33 %, grupo B 24 %). En el caso de edoxabán el análisis no resulta excesivamente concluyente dado que anteriormente la prescripción del fármaco era todavía escasa debido a su

Tabla 1. Características de los pacientes		
	Grupo A	Grupo B
N.º pacientes	897	1498
Sexo (H/M)	526/371	836/662
Edad mediana (rango)	79 (16-99)	77 (26-99)
Filtrado glomerular (ml/min) (rango)	70 (17-100)	73 (5-120)

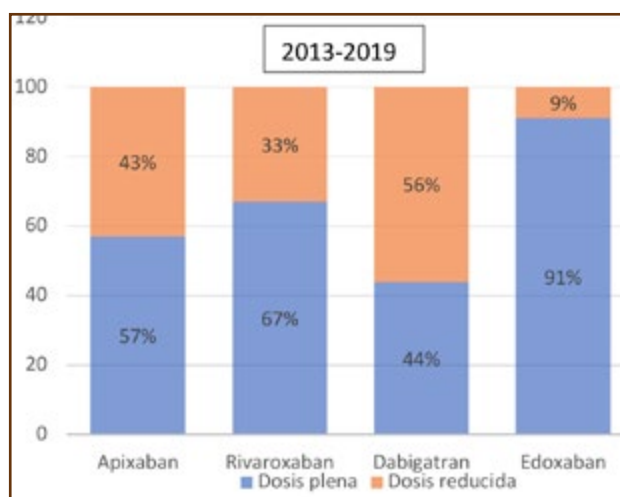


Fig. 1. Distribución de dosis por fármaco (grupo A).

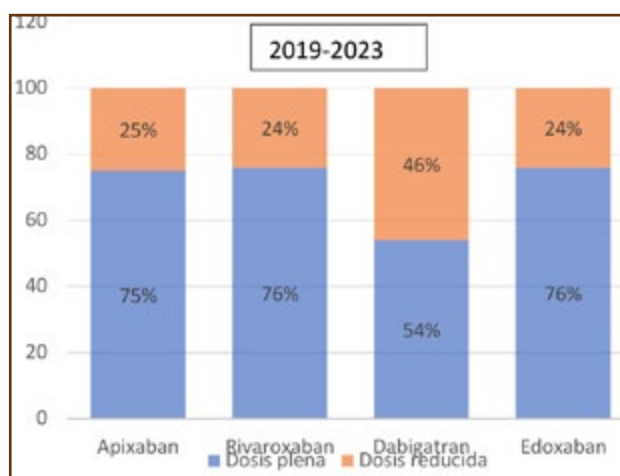


Fig. 2. Distribución de dosis por fármaco (grupo B).

menor tiempo en el mercado. En el grupo B, rango temporal en que su prescripción es más habitual, se confirma un porcentaje de dosis reducidas del 24 %, acorde a lo esperable. Para dabigatrán también existe una disminución de dosis bajas prescritas (grupo A 56 %, grupo B 46 %) pero mantiene una proporción más alta de dosis bajas dado que es el único ACOD que para su ajuste es suficiente, como único criterio, la edad del paciente (Figs. 1 y 2).

Conclusiones:

1. Se confirma una disminución de pacientes anticoagulados con dosis bajas de ACOD con un mejor ajuste del tratamiento, en relación con la infradosificación.
2. Dabigatrán mantiene ahora la proporción más elevada de dosis bajas, pero es debido al ajuste de dosis en pacientes con una edad ≥ 80 años.
3. El resto de ACODs sitúan la proporción de pacientes con dosis bajas en cifras menores que en el análisis de 2019.

4. Se confirma la importancia de mantener un registro activo de pacientes anticoagulados con ACOD en tiempo real, así como la relevancia de mantener un contacto con las especialidades implicadas con el fin de mejorar la anticoagulación de estos pacientes.

PO-532. Factores que afectan a la calidad de la anticoagulación oral en pacientes con prótesis valvulares mecánicas: diseño de la escala C2ACHE2

Lucía García-Tomás¹; José Miguel Rivera-Caravaca²; Eva Soler-Espejo¹; M.^a Luisa Lozano-Almela¹; Vanessa Roldán-Schilling¹

¹Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ²Universidad de Murcia. Murcia

Introducción: La prevención de complicaciones tromboembólicas es imprescindible en los pacientes con prótesis valvulares mecánicas. Los antagonistas de la vitamina K (AVK) son los fármacos anticoagulantes orales indicados que, aunque eficaces, tienen limitaciones como su estrecha ventana terapéutica, la variabilidad en la respuesta y el elevado número de interacciones, lo que hace necesario realizar controles periódicos y ajustes frecuentes de dosis. Por este motivo, es importante disponer de herramientas que nos permitan ayudar a predecir el buen o mal control de la anticoagulación oral con estos fármacos. Los pacientes portadores de prótesis mecánicas se encuentran infrarrepresentados en los estudios que desarrollan modelos predictivos de calidad de anticoagulación, como el SAMe-TT2R2, que fueron diseñados para pacientes con fibrilación auricular. Generación de un modelo predictivo de calidad de anticoagulación oral con AVK en pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas.

Métodos: Estudio de cohortes, observacional, prospectivo unicéntrico que incluyó pacientes con prótesis mecánicas cardíacas que iniciaban tratamiento con AVK entre enero de 2014 y diciembre de 2020 que presentaran al menos un año de seguimiento. Se registraron todos los valores de INR durante un año, y se estimó la calidad de la anticoagulación mediante el cálculo del tiempo en rango terapéutico (TRT) según el método de Rosendaal. Se consideró un TRT < 65 % como una calidad de la anticoagulación deficiente. Tras un análisis de regresión logística, se generó un modelo predictivo que incluía las siguientes variables: cáncer, edad

Resultados: Se incluyeron 120 pacientes, el 51.7 % varones, con una mediana de edad de 59 (RIC 51-65) años. La mediana de TRT al año de seguimiento fue de 62 % (RIC 48-73). En su forma cuantitativa, la escala C2ACHE2 se asocia con un TRT < 65 % (OR 2,23; IC 95 % 1,47-3,39; $p < 0,001$). Según las curvas ROC, la escala C2ACHE2 muestra un buen rendimiento, con un estadístico c de 0,712 (IC 95 % 0,619-0,804; $p < 0,001$). En comparación con la escala SAMe-TT2R2, la capacidad predictiva de C2ACHE2 es mayor (Fig. 1). Quisimos identificar el mejor punto de corte en la escala C2ACHE2 para clasificar a los pacientes como “riesgo bajo” de TRT < 65 % o “riesgo elevado”, siendo este el 2. Por tanto, los pacientes con C2ACHE2 0-1 se clasificaron como “riesgo bajo” y los pacientes con C2ACHE2 ≥ 2 se

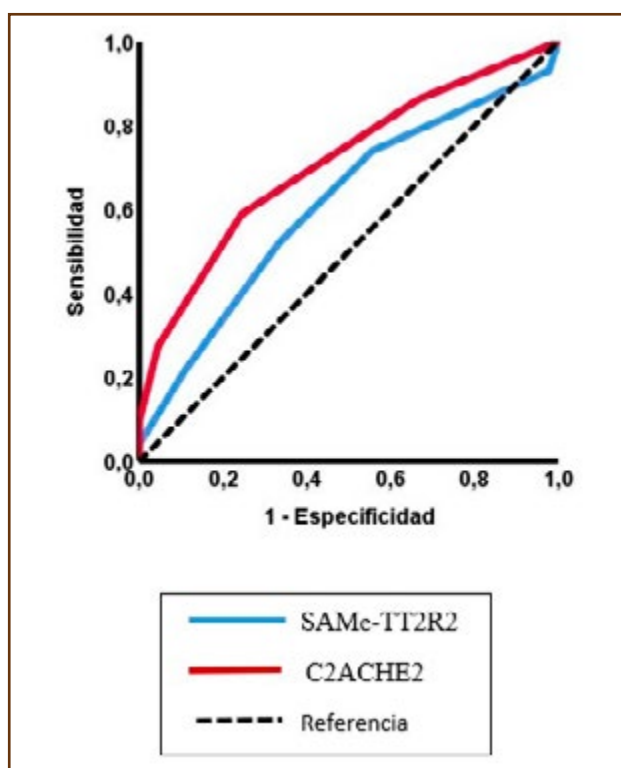


Fig. 1. Comparación de las curvas ROC de las escalas SAMe-TT2R2 y C2ACHE2 para valoración de riesgo de TRT < 65 %.

clasificaron como “riesgo elevado”. Así, los pacientes con riesgo elevado (C2ACHE2 ≥ 2), tenían de manera significativa presentan más TRT < 65 % (OR 4,43; IC 95 % 1,94-10,10; $p < 0,001$), y en su forma categórica o dicotómica (riesgo bajo vs. riesgo elevado), sigue teniendo una modesta capacidad predictiva (estadístico c = 0,672; IC 95 % 0,573-0,772; $p = 0,002$).

Conclusión: El presente estudio muestra que la incorporación de factores clínicos y demográficos en un puntaje simple (escala C2ACHE2) puede predecir un mal control de INR y ayudar en la toma de decisiones al identificar aquellos pacientes con prótesis mecánicas cardíacas que requieren intervenciones adicionales y un seguimiento más estrecho para lograr un control óptimo de la anticoagulación oral. Son necesario estudios adicionales para confirmar y validar estos resultados.

PO-533. Experiencia en el uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) para el tratamiento de la trombosis asociada a cáncer (TAC)

Carlos Aguilar Franco¹; Mauro Valles Cancela²; Elisabeth Condori Quito²; Ana Belén Dueñas Pérez²; Amaya Díaz de Cerio²; María Belén López Roldán²; Hernán Rodríguez Montani²

Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia y ²Oncología Médica. Hospital Universitario Santa Bárbara. Soria

Introducción: Las principales guías internacionales sobre tratamiento de la TAC recomiendan el uso de los ACODs como primera opción. Comunicamos la experiencia en práctica habitual de la eficacia y seguridad de los ACODs para el tratamiento de la TAC en nuestra área.

Métodos: Se evaluaron pacientes con TAC remitidos al Servicio de Hematología desde Oncología de nuestro hospital para el manejo de su tratamiento anticoagulante y tratados con un ACOD. Todos cumplían criterios de cáncer activo y fueron seguidos en consulta para decidir sobre la duración del tratamiento con ACOD, posibles ajustes de dosis y evaluar recurrencias trombóticas o episodios hemorrágicos.

Resultados: Se incluyeron 47 pacientes (34 hombres/13 mujeres). La **tabla 1** recoge sus características. Un 51 % (24) de los pacientes tenían enfermedad metastásica y un 74.4 % (35) estaban recibiendo tratamiento quimioterápico en el momento del diagnóstico de la TAC. La mediana de edad y duración del tratamiento con ACOD fueron 68 años (42-87) y 123 días (29-740) respectivamente; un 34 % (16) recibieron un ACOD durante más de 6 meses. 46 pacientes habían recibido HBPM tras el diagnóstico de la TAC y antes del inicio del ACOD durante una mediana de 1 mes (0-15). El rivaroxabán fue el ACOD más frecuentemente prescrito (42 casos; 89.3 %). La mayoría de pacientes (72.3 %; 34) fueron clasificados como de bajo riesgo trombótico (0-1 puntos en la escala de Khorana) y el diagnóstico de la TAC fue incidental en 25 (53.2 %; 21 TEP/ 4 trombosis venosa portal/mesentérica) (**Tabla 1**). Tres pacientes (6.3 %) sufrieron una recidiva trombótica (2 cánceres de pulmón/ 1 de páncreas) durante el período de seguimiento en el contexto de recidiva y/o progresión local del tumor. No se produjo ningún episodio de sangrado mayor (según criterios de la ISTH). Cinco pacientes (10.6 %) sufrieron algún evento hemorrágico no mayor clínicamente relevante tras una mediana de 2 meses (1-4) desde inicio del ACOD: 1 caso de epistaxis y 3 casos de hematuria en pacientes con rivaroxabán (1 en un tumor de próstata, 1 en un tumor de vejiga, 2 de cáncer de pulmón) y 1 de hemoptisis (1 paciente con edoxabán y metástasis pulmonares de un tumor endometrial). Dieciséis pacientes (34 %) murieron durante el período de seguimiento tras una mediana de 92 días (35-740) de tratamiento con ACOD; en todos ellos la causa de la muerte fue la progresión tumoral.

Conclusiones: Nuestra experiencia en práctica clínica habitual confirma la eficacia y seguridad de los ACOD para el tratamiento de la TAC aun cuando se prescriben durante períodos de tiempo superiores a los comunicados en los ensayos clínicos (6 meses). Si bien el tratamiento con HBPM antes de la derivación del paciente e inicio del ACOD puede sesgar nuestros resultados esto no les resta importancia clínica. La incidencia de retrombosis fue algo inferior a la descrita en los ensayos clínicos pivotaes sobre ACODs en TAC y se asoció a progresión tumoral en nuestra experiencia. No se produjo ningún sangrado mayor, lo cual mejora la experiencia publicada; la incidencia de otras complicaciones hemorrágicas estuvo en consonancia con la descrita en los ensayos clínicos y fueron siempre fácilmente tratables.

Conflictos de interés: honorarios por presentaciones de Bayer y Daichi Sankyo.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos

Características	n (%)	Características	n (%)
<i>Tipo cáncer</i>		<i>Khorana score</i>	
Pulmón	15 (31.9 %)	0	19 (40.4 %)
Mama	1 (2.1 %)	1	15 (31.9 %)
Linfoma	4 (8.5 %)	2	11 (23.4 %)
Colon	7 (14.8 %)	3	2 (4.2 %)
Ginecológico	3 (6.3 %)	<i>Tipo ETEV</i>	
Renal	1 (2.1 %)	TVP	18 (38.2 %)
Neurinoma	1 (2.1 %)	TEP	18 (38.2 %)
Cabeza/cuello	3 (6.3 %)	TVP+TEP	3 (6.3 %)
Próstata	3 (6.3 %)	Catéter	4 (8.5 %)
Vejiga urinaria	1 (2.1 %)	Portal/mesentérico	4 (8.5 %)
Cerebro	1 (2.1 %)	Incidental	25 (53.2 %)
Hepatocarcinoma	1 (2.1 %)	<i>ACOD usado</i>	
Melanoma	2 (4.2 %)	Rivaroxaban	42 (89.3 %)
Páncreas	3 (6.3 %)	Edoxaban	2 (4.1 %)
Angiosarcoma	1 (2.1 %)	Apixabán	3 (6.3 %)
Metastático	34 (74.4 %)	<i>ETEVI previa</i>	3 (6.3 %)
		<i>Quimioterapia</i>	35 (74.4 %)

PO-534. Prevención secundaria de trombosis recurrente con anticoagulantes orales de acción directa en el sector III de Zaragoza

Victoria Murillo Cortés; María del Mar Moles Guerrero; Sonia Angos Vázquez; Natalia María Gemperle Ortiz; Manuela Dobon Rebollo; Olga Gavin Sebastian

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Introducción: El tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEVI) y su prevención secundaria es un desafío debido a la recurrencia del evento y la duración limitada del tratamiento recomendado por las guías clínicas. En los últimos años, los anticoagulantes orales directos (ACOD) se han convertido en una opción terapéutica para prevenir las recurrencias en pacientes con ETEVI.

Objetivos: El objetivo principal se trata de describir las características los pacientes de nuestro sector que tienen indicación de recibir prevención secundaria de trombosis con ACODs.

Métodos: Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo sobre una cohorte de 53 pacientes que se encuentran en tratamiento de prevención secundaria de trombosis recurrente con ACODs del sector III de Aragón. Se recopilaron datos demográficos, clínicos y biológicos en el evento inicial, en el seguimiento y en las reevaluaciones posteriores.

Resultados: Se estudiaron un total de 53 pacientes, con una distribución por sexos de 66 % de hombres y un 33 % de mujeres, con una edad media de 59 años, que habían sufrido uno o varios episodios de trombosis y se encontraban en tratamiento de prevención secundaria con ACOD. Los fármacos utilizados y sus dosis fueron: rivaroxabán 10 mg/24h, apixabán 2,5 mg/12h y edoxabán 30 mg/24h. Los datos recogidos no mostraron episodios recurrentes de trombosis durante la prevención secundaria. Se observaron complicaciones asociadas al tratamiento en ocho casos (15 %), de

ellas seis fueron hemorragias menores (9 %), de las cuales solo una fue clínicamente relevante (2 %). Dos pacientes más (4 %) presentaron complicaciones asociadas al tratamiento: un caso de aparición de anemia ferropénica sin clínica hemorrágica que se resolvió con tratamiento de hierro oral y un caso de molestias digestivas con el uso de dabigatrán, que fue cambiado por apixabán. Esta es una reacción adversa recogida en la ficha técnica de dabigatrán. El tiempo de seguimiento en nuestra muestra es largo, con una mediana de 18 meses y una media de 25,83 meses y un máximo en dos casos de 135 meses (Figs. 1-3).

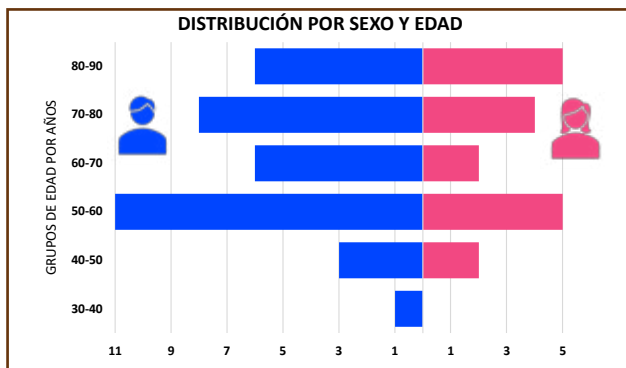


Fig. 1. Distribución por sexo y edad de la cohorte.

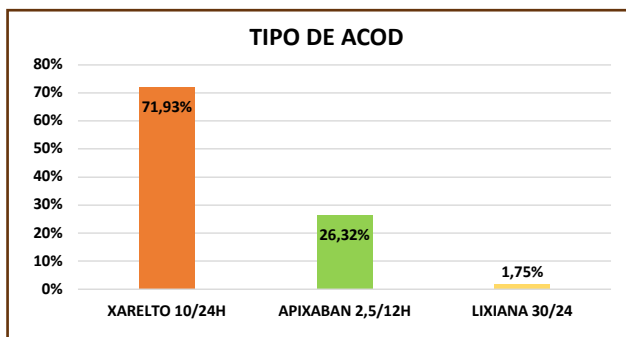


Fig. 2. Gráfico que muestra el tipo de ACOD utilizado para la prevención secundaria en nuestra cohorte.

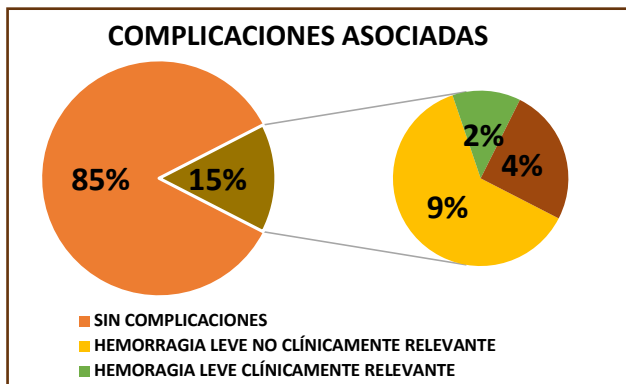


Fig. 3. Gráfico que muestra las diferentes complicaciones asociadas al tratamiento encontradas durante el seguimiento.

Conclusión: El uso de ACOD en dosis de prevención secundaria puede ser efectivo y seguro en pacientes con riesgo de recurrencia de ETEV. Se recomienda realizar una selección y seguimiento adecuado de los pacientes que requieren tratamiento prolongado.

P0-535. Retrato de 181 hemorragias intracraneales en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales

C. De Cos Hohr¹; M. Fernandez Sánchez de Mora²; M. Sánchez de Castro³; R. Campos Álvarez⁴; J. F. Domínguez Rodríguez⁵; Oana Popa¹; N. Mulero Portillo¹; M. P. Garrastazu Sánchez¹; M. Yera Cobo¹

¹Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. ²Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ³Hospital Universitario de Jaén. Jaén. ⁴Hospital Universitario de Jerez. Jerez de la Frontera, Cádiz. ⁵Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

Introducción: Las principales indicaciones de anticoagulación son la fibrilación auricular (FA), las prótesis mecánicas cardiacas y la enfermedad tromboembólica venosa (ETE). La hemorragia intracraneal (HIC), la intracerebral y menos frecuente la subdural (HSD) o subaracnoidea (HSA), es la complicación más grave y letal del tratamiento antitrombótico. La HIC causa el 9 % de las muertes y la mayoría de las discapacidades son permanentes en pacientes con sangrado asociado a antivitaminas K (AVK). La anticoagulación con AVK incrementa el riesgo de HIC de 2 %-5 %, siendo de mayor tamaño que las espontáneas, y la extensión del sangrado directamente proporcional al INR del paciente en el momento del evento. Hay un incremento de HIC asociada con el uso de antiagregantes. Factores predictores de HIC en pacientes con AVK son angiopatía cerebral amiloidótica; DM; riesgo de caídas; exceso de alcohol; antiagregantes; intensidad de anticoagulación; HTA... El riesgo de HIC con los anticoagulantes de acción directa (ACOD) es menor que con AVK, aunque también se observa un aumento del riesgo hemorrágico si se asocian a terapia antiagregante. Todos los ACOD han demostrado un beneficio-riesgo favorable en la prevención de ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular, al igual que en el tratamiento y prevención secundaria de pacientes con ETEV.

Objetivo: Analizar y comparar las características de HIC acontecidas en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (ACOD y AVK), manejo, mortalidad y secuelas, y sus factores predisponentes.

Material y método: Estudio retrospectivo de las HIC en pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral registradas en 5 hospitales de Andalucía en 2017 y 2018.

Resultados: Hemos analizado 181 HIC: 151 espontáneas (83,42 %), 29 postraumáticas (16,02 %), desconocida 1 (0,55 %). La localización ha sido: 120 Intracerebral (66,29 %), 44 HSD (24,3 %), 17 HSA (9,39 %). Pacientes con AVK 130 (71,82 %), con ACOD 51 (28,17 %). Diagnósticos: FA 143/181 (79 %), Prótesis mecánicas 24/181 (13,25 %), ETEV 9/181 (4,97 %), otros: SAF+ACV, Disfunción ventricular severa, ACV+miocardiopatía dilatada 5/181 (2,76 %).

- Edad media: 76,98 años (50-94), edad \geq 80 años, 70 (38,67 %).
- Creatinina media 1,05 mg/dl (0,4-3,8), Cr \geq 1,5 mg/dl: 34 (18,78 %).
- Paciente con AVK, INR $>$ 4: 24/130 (18,46 %), INR $>$ 8:2/130 (1,5 %).
- Trombopenia: Entre 60.000-100.000/ μ L, 4 (2,2 %), $<$ 60.000/ μ L 0.
- Antiagregantes, AINE: 13 (7,18 %), 7 AAS 100, 2 Clopidogrel y 4 AINE.
- Medicación con interacción importante con ACOD: 0.
- Reversión AVK: no se realizó reversión en 44 (33,84 %), solo VK 46 (35,38 %), solo CCP 6 (4,61 %), VK+CCP 33 (25,38 %), VK+PFC 1 (0,11 %).
- Reversión ACOD: no se realizó reversión en 47 (92,15 %), VK 1 (1,96 %), CCP 1 (1,96 %), CCPa 1 (1,96 %), Idarucizumab 1 (1,96 %).
- Éxitos en pacientes con ACOD: 29 (56,86 %), en pacientes con AVK: 51 (39,23 %).
- Pacientes con secuelas con ACOD: 13 (25,49 %), con AVK: 41 (31,53 %).
- Libres de secuelas con ACOD: 9 (17,64 %), con AVK: 38 (29 %).
- Mortalidad global: 80 (44,19 %).
- Secuelas global: 54 (29,83 %).

Conclusiones:

1. En las HIC analizadas más del 60 % de los pacientes tenían menos de 80 años
2. No hemos encontrado relación consistente con insuficiencia renal, trombopenia significativa, INR supratrapéutico y asociación con antiagregantes u otros medicamentos.
3. La reversión de los anticoagulantes orales ha sido inadecuada en la mayoría de los casos, especialmente con ACOD, probablemente por mayor desconocimiento e infravaloración de la severidad del cuadro.
4. Es obligatoria una revisión sistemática de las hemorragias severas para detectar puntos débiles en nuestros hospitales: educación sanitaria y trabajo multidisciplinar.
5. A pesar de nuestros resultados, los ACODs se asociaron con una clara y contundente reducción de HIC, en ensayos pivotaes y en vida real, por lo que deberían ser los preferentemente utilizados en FANV y ETEV en nuestro país.

PO-536. Cambios en el manejo del tratamiento anticoagulante en la era COVID-19

Cristina Marzo; Albert Tugues Peiró; Eva Vicente Pascual; Carlos Eduardo Chavez Parada; Ana Isabel Pimentel Feliciano; Montserrat Teixido Amorós

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

Introducción: El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la situación de pandemia por COVID-19, y pocos días después, se promulgó en España el Estado de Alarma, imponiéndose unas

estrictas normas de confinamiento y distanciamiento social, que duró hasta el 21 de junio de 2020, si bien se siguieron manteniendo ciertas restricciones dependiendo de la intensidad de la pandemia. Esto obligó a modificar la práctica clínica. Desde el servicio de hematología del hospital universitario Arnau de Vilanova de Lleida se pusieron en marcha acciones, con el objetivo de disminuir el número de pacientes que acudían físicamente a las consultas de la Unidad de Hemostasia del hospital y a los centros de salud de atención primaria para el control de la anticoagulación. Además, desde la Administración hubo una flexibilización del visado que facilitó el empleo de los anticoagulantes de acción directa (ACODs) desde el inicio. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de estas medidas en la práctica clínica.

Métodos: Desde el comienzo de la pandemia todos los inicios *de novo* de la anticoagulación por fibrilación auricular no valvular se realizaron con ACOD, a excepción de los pacientes con filtrado glomerular $<$ 15 mL/min. La prescripción de los ACOD se ajustó al perfil del paciente. En los pacientes anticoagulados con antagonista de la vitamina K (AVK), se realizó un análisis del control de INR de las diferentes áreas básicas de salud, realizando el cambio a ACOD en aquellos con un mal control (tiempo en rango terapéutico $<$ 65 % según Rosendaal). La educación sanitaria del tratamiento anticoagulante a los pacientes pasó de realizarse de forma grupal a individual. En la patología trombotica venosa, en los momentos de mayor índice de ocupación hospitalaria, se estableció iniciar con heparinas de bajo peso molecular, pasando a AVK uno o dos meses después. Se aumentó la formación continuada a los profesionales sanitarios de atención primaria sobre el manejo de la anticoagulación a través de sesiones online por áreas básicas de salud. Además, se resolvieron las dudas de los profesionales sanitarios de atención primaria vía telefónica por la Unidad de Hemostasia.

Resultados: En el año 2019, se dispensaron un total de 95.889 tratamientos anticoagulantes, de los que 69.226 (72,2 %) correspondían a AVK y el resto, 26.663 (27,8 %) a ACODs. En 2020, de los 103.065 tratamientos anticoagulantes prescritos, 67.814 (65,8 %) y 35.251 (34,2 %), correspondían a AVK y ACODs, respectivamente. En 2021, estas cifras fueron: totales 107.383, AVK 61.663 (57,4 %), ACOD 45.720 (42,6 %), y hasta octubre de 2022, totales 94.723, AVK 47.006 (49,6 %), ACOD 47.717 (50,4 %), respectivamente. La evolución por meses del tratamiento anticoagulante se muestra en la [figura 1](#) (ver página siguiente). Además, el inicio de la anticoagulación se realizó más rápidamente, tanto en atención primaria como en las consultas de la Unidad de Hemostasia. En comparación con las sesiones grupales, las entrevistas individuales resultaron ser más eficientes, al resolver en mayor medida las dudas, ayudando al mejor manejo y cumplimiento. Con el cambio de AVK con INR inadecuado a ACOD, mejoró el control de la anticoagulación, minimizando los errores de dosificación de anticoagulación. También disminuyó la sobrecarga en las consultas de hematología y atención primaria por la anticoagulación.

Conclusiones: Los cambios realizados por la Unidad de Hemostasia en nuestro centro durante la pandemia han ayudado a disminuir el riesgo de contagio por SARS-CoV-2, optimizando así mismo el control de la anticoagulación.

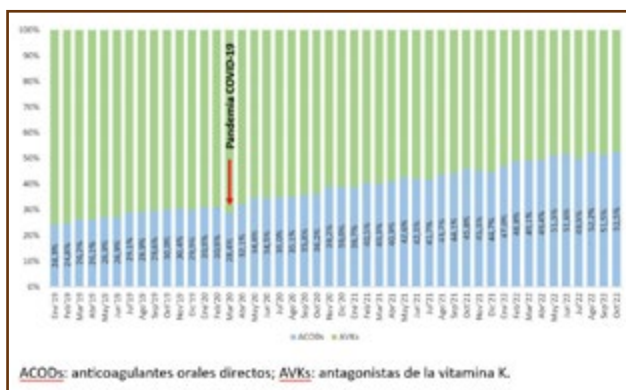


Fig. 1. Evolución del tratamiento anticoagulante oral (2019-octubre 2022) (ACODs: anticoagulantes orales directos; AVKs: antagonistas de la vitamina K).

PO-537. Resultados de la reversión urgente de anticoagulantes de acción directa mediante concentrado de complejo protrombínico. Experiencia de un centro

Pedro Ortiz Salvador; Elena Meseguer Martínez; Omara Cortés Ortega; Sergio Pérez Serrano; Laura González Gutiérrez; Paz Ribas García; María José Fernández Llavador; Miriam Panero Ruiz; Miguel Fernández Zarzoso; Eva Donato Martínez; Josefa Marco Buades; Ana García Feria; María José Cejalvo Andújar; María de la Luz Juan Marco; Alejandra Tolosa Muñoz; Christian Tejada Chaves; Elena Beltrán Gómez; María José Sayas Lloris
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Introducción: Es frecuente la necesidad de reversión urgente de los fármacos anticoagulantes de acción directa (ACOD). Los motivos que precisan reversión urgente son: hemorragia con compromiso vital (hemorragia intracraneal o con anemia grave) o procedimiento invasivo no demorable. En la práctica clínica no se dispone de antídoto específico de los fármacos con efecto anti-Xa por lo que se emplea concentrado de complejo protrombínico (CCP).

Objetivo: Evaluamos la efectividad y seguridad según dosis del CCP empleado para reversión de anticoagulación farmacológica en nuestro centro.

Material y métodos: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo realizado en un hospital terciario entre noviembre 2021 y abril 2023. Variables recogidas: edad, motivo y fármaco anticoagulante, motivo de reversión urgente, datos analíticos pre y post reversión (Hb, Plaquetas, Creatinina, PTr, APTTr, Fibrinógeno), dosis administrada y peso del paciente, éxito de la reversión definido como cese de sangrado objetivado en las 12h posteriores a la administración o posibilidad de realización de procedimiento sin complicaciones hemorrágicas; complicaciones trombóticas en los siguientes 15 días a la reversión y mortalidad en 15 días. Se analizó mediante regresión logística la relación entre dosis de CCP y cese de sangrado o y muerte.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes con una mediana de edad de 82,5 años (64-98), en la **tabla 1** se resume las características descriptivas de los mismos. El motivo de la reversión fue la hemorragia vital grave distinta de la intracraneal (33,3 %), la hemorragia intracraneal (45,8 %), y la necesidad de realizar procedimiento invasivo (16,7 %). La dosis de CCP (UI/kg) fue de 18,83 (5,81-41,67). Hasta en un 70,8 % de los pacientes revertidos presentaron un cese de sangrado en las 12 horas posteriores de la administración. No hubo ningún evento trombótico, pero el 16,7 % fue exitus en los 15 días posteriores a la reversión (causas: persistencia hemorrágica, resangrado, otros). Independientemente de la dosis administrada de CCP, no hubo diferencias estadís-

Tabla 1.

Edad (años)		82,50 (64-98)
Indicación terapia anticoagulante	Fibrilación auricular (% , n)	100 (24)
Fármaco anticoagulante	Apixabán (% , n)	37,5 (9)
	Edoxabán (% , n)	41,7 (10)
	Rivaroxabán (% , n)	20,8 (5)
Motivo de reversión	Hemorragia diferente a intracraneal (% , n)	33,3 (8)
	Hemorragia intracraneal (% , n)	45,8 (11)
	Procedimiento no demorable (% , n)	16,7 (4)
Datos analíticos pre-CCP	Hemoglobina (g/dL)	9,89 (5-13,2)
	Plaquetas (miles/mm ³)	204,7 (55-490)
	TPr	1,82 (1-3,7)
	TTPa (seg)	34,18 (25-46)
	Fibrinogeno (mg/dL)	512 (222-767)
Dosis CCP (UI/kg)		18,83 (5,81-41,67)
Datos analíticos post-CCP	TPr	1,38 (1,04-2,15)
	TTPa (seg)	31,31 (23,8-38,6)
	Fibrinogeno (mg/dL)	543 (140-911)
Trombosis 15 días (% , n)		0 (0)
Cese sangrado o procedimiento (% , n)		70,8 (17)
Éxito 15 días	Hemorragia (% , n)	8,3 (2)
	Resangrado (% , n)	4,2 (21)
	Otros (% , n)	4,2 (1)

ticamente significativas en el cese de sangrado a las 12 horas tras administración del mismo ni en la mortalidad ($p = 0,140$ y $p = 0,102$ respectivamente).

Conclusiones: La reversión de la anticoagulación farmacológica mediante ACOD empleando CCP no conllevó complicaciones trombóticas, e independientemente de la dosis empleada fue exitosa en un 70,8 % de los casos.

PO-538. Experiencia en vida real con idarucizumab en un centro

A. Mendoza Martínez¹; M. I. Rivas Pollmar¹; M. Ruano Encinar²; M. T. Álvarez Román¹; M. Gutiérrez Alvariño¹; D. Zagrean¹; E. García Pérez¹; M. J. Blanco Bañares¹; L. Gómez Serrano¹; J. M. González-Iglesias¹; M. A. Rivera Núñez³; A. Lorenzo Hernández⁴; V. Jiménez Yuste¹; M. C. Fernández Capitán⁴

Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia, ²Farmacia, ³Urgencias y ⁴Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: Idarucizumab es un antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán. Desde su aprobación en 2015 tiene indicación en pacientes con dabigatrán con hemorragia mayor o con necesidad de procedimientos invasivos emergentes. En España fue aprobado en junio de 2016, aunque todavía no está completamente disponible en todos los centros.

Objetivo: El objetivo de este estudio es describir nuestra experiencia en vida real con idarucizumab de cara a mejorar su accesibilidad.

Métodos: Se incluyeron de forma retrospectiva todos los pacientes que recibieron idarucizumab en el Hospital Universitario La Paz (Madrid) entre junio de 2016 y diciembre de 2022. Para el análisis los pacientes fueron divididos en función de la indicación del idarucizumab: hemorragia mayor o cirugía urgente. La reversión del efecto anticoagulante se estableció en base a la evolución del sangrado, el tiempo de cefalina (TTPa) y la aparición de eventos adversos relacionados (sangrado, trombosis o muerte a los 30 días de la administración). Las variables categóricas se describieron como frecuencias y porcentajes, y las cuantitativas como medias \pm desviación estándar (DT) o medianas; aplicando pruebas de contraste univariante (chi-cuadrado o test de Fisher).

Resultados: Un total de 23 pacientes fueron tratados con idarucizumab, con una edad media de 74.6 ± 15.3 años y solo un tercio de mujeres en la cohorte. Un 26.1 % presentaban enfermedad renal crónica, con el TTPa alargado de forma basal en un 56.5 %. La mayoría estaban anticoagulados para la prevención de ictus por fibrilación auricular (82.6 %), con solo 4 pacientes en tratamiento por tromboembolismo venoso. La principal indicación de idarucizumab fue la reversión por cirugía urgente ($n = 13$), con un 43.5 % restante prescrito por hemorragia mayor ($n = 10$). En la [tabla 1](#) se muestran las principales características de los pacientes en función de la indicación de reversión. De los

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes tratados con idarucizumab

		Todos (n=23)	Indicación por cirugía (n=13)	Indicación por hemorragia (n=10)
Edad (n, %)	<70 años	6 (26.1%)	5 (38.5%)	1 (10%)
	>70 años	17 (73.9%)	8 (61.5%)	9 (90%)
Género (n, %)	Mujer	7 (30.4%)	4 (30.8%)	3 (30%)
	Varón	16 (69.6%)	9 (69.2%)	7 (70%)
Comorbilidades (n, %)	Enfermedad renal	6 (26.1%)	0	6 (60%)
	FRCV	17 (73.9%)	7 (53.8%)	10 (100%)
	ACAV	4 (17.4%)	0	4 (40%)
	Enfermedad coronaria	5 (21.7%)	3 (23.1%)	2 (20%)
	Cardiopatía	8 (34.8%)	4 (30.8%)	4 (40%)
	Hepatopatía	0	0	0
Indicación dabigatrán (n, %)	Fibrilación/flutter auricular	19 (82.6%)	11 (84.6%)	8 (80%)
	EDEV	4 (17.4%)	2 (15.4%)	2 (20%)
	Cáncer activo	5 (21.7%)	1 (7.7%)	4 (40%)
Parámetros de laboratorio (mediana, rango)	Hemoglobina (g/dL)	13.3 (12.7)	14 (9.3)	10.4 (10.5)
	Plaquetas ($10^9/L$)	192 (278)	206 (175)	166 (221)
	TTPa (sg)	37.9 (60.8)	35.2 (17.1)	44.8 (60.8)
	INR	1.2 (7)	1.2 (0.5)	1.55 (7)
	Creatinina (mg/dL)	1.24 (2.60)	1.08 (0.84)	1.74 (2.60)

FRCV: factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia o sobrepeso); ACAV: accidente cerebrovascular agudo; EDEV: enfermedad tromboembólica venosa; TTPa (sg): tiempo de cefalina parcial activada (segundos).

10 pacientes con indicación por sangrado, el gastrointestinal fue el más frecuente (50 %), seguido de la hemorragia intracraneal (30 %). En 8 de los 10 pacientes con hemorragia se consiguió el cese del sangrado en las primeras 12 horas de la administración. En los 2 restantes cesó a las 24 horas, probablemente por alteración de la función renal en ambos. La mediana de tiempo para el cese del sangrado fue de 8 horas (rango 71). En los 13 pacientes con indicación de idarucizumab por cirugía no se reportó ningún evento hemorrágico durante la misma. Dentro de este grupo, 2 de los 13 fallecieron a los 30 días de seguimiento, ambos por complicaciones hemorrágicas posteriores. No hubo muertes registradas en los 10 pacientes con indicación por sangrado. Tampoco se registraron complicaciones trombóticas en ningún paciente incluido. La reversión se produjo en 20 de los 23 pacientes (87 %), independientemente de la edad, género, función renal o indicación de anticoagulación ($p > 0.05$). La normalización del TTPa no se asoció de forma significativa con la reversión de la anticoagulación ($p = 0.385$). A los 30 días se reintrodujo la anticoagulación en 20 de los 21 pacientes restantes, en 9 de ellos con dabigatrán.

Conclusiones: Nuestra experiencia confirma la efectividad y seguridad del idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán. En nuestra cohorte la reversión de la anticoagulación no se correlacionó con la normalización del TTPa, por lo que las decisiones terapéuticas deben guiarse según la presentación clínica. Garantizar la disponibilidad de antídotos específicos en todos los centros es fundamental.

PO-539. Reversión total con mitad de dosis. Estudio unicéntrico del uso de idarucizumab durante un periodo de 6 años

Diana Cibele; Luciana Gonçalves; Manuela Carvalho; David Aranda; Susana Silva; Inês Machado; Inês Moreira; Sofia Teixeira; Carmo Koch

Centro de Trombose e Hemostase. Serviço de Imuno-Hemoterapia. Centro Hospitalar Universitário São João. Oporto, Portugal

Introducción: Idarucizumab es un anticuerpo monoclonal humano fragmentado desarrollado para la reversión de los efectos anticoagulantes del Dabigatrán en situaciones potencialmente fatales, hemorragias incontrolables o necesidades urgentes de realizar maniobras invasivas.

Objetivo: Evaluación del uso de Idarucizumab en el Centro Hospitalar Universitário de São João en un periodo de 6 años.

Material y métodos: Fue realizado un estudio retrospectivo del uso de Idarucizumab en 76 pacientes entre los años 2017 y 2022, los cuales presentaban potencial riesgo de vida por hemorragia o necesitaban realizar procedimientos invasivos urgentes. El Idarucizumab fue utilizado en plena dosis (5 g) o en mitad de dosis (2,5 g). Las variables son presentadas como adecuadas. El valor de $p = 0,05$ es estadísticamente significativo. El análisis fue realizado con SPSS software v27.

Resultados: La [tabla 1](#) representa el uso de Idarucizumab de acuerdo con el contexto clínico para su utilización. La [tabla 2](#) re-

Tabla 1. Contexto clínico para utilización de idarucizumab				
	Procedimiento	Hemorragia	Total	Valor p
n (%)	26 (34.2)	50 (65.8)	76	
Género masculino, n (%)	14 (53.8)	26 (52)	40 (52.3)	$p = 0.646$
Edad, mediana (IQR)	79 (10.75)	83 (10.5)	81.50 (10)	$p = 0.209$
Motivo utilización dabigatrán				
FA, n (%)	26 (100)	43 (86)	69 (90.8)	$p = 0.06^*$
TEV, n (%)	0	3 (6)	3 (4)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc si FA, mean (SD)	4.92 (1.835)	4.98 (1.861)	4.96 (1.898)	$p = 0.994$
Dosis dabigatrán				
150 mg bid, n (%)	4 (15.4)	9 (18)	13 (17.1)	$p = 0.06^*$
110 mg bid, n (%)	22 (84.6)	32 (64)	54 (71)	
75 mg bid, n (%)	0	4 (8)	4 (5.3)	
Concentración dabigatrán pre-Idarucizumab (ng/mL), mediana (IQR)	224 (293)	227 (316.5)	225.50 (296.75)	$p = 0.830$
Media dosis idarucizumab, n (%)	14 (53.8)	19 (38)	33 (43.4)	$p = 0.006^*$
Concentración dabigatrán pos-Idarucizumab (ng/mL), mediana (IQR)	15 (0)	15 (0)	15 (0)	$p = 1$
Transfusión, n (%)				
CE, n (%)	5 (19.2)	21 (42)	26 (34.2)	$p = 0.006^*$
CP, n (%)	2 (7.7)	2 (4)	4 (5.3)	$p = 0.006^*$
Otros, n (%)	2 (7.7)	0	2 (2.6)	$p = 0.006^*$
Aclaramiento de creatinina < 30, n (%)	12 (42.6)	11 (22)	23 (30.3)	$p = 0.006^*$
Evento trombótico a los 30 días, n (%)	0	0	0	$p = 1$
Evento hemorrágico a los 30 días, n (%)	0	4 (8)	4 (5.3)	$p = 0.452$
Muerte a los 30 días, n (%)	8 (30.8)	5 (10)	13 (17.1)	$p = 0.006^*$

FA: fibrilación auricular; TEV: tromboembolismo venoso; CE: concentrado de eritrocitos; CP: concentrado de plaquetas.

Tabla 2. Uso de Idarucizumab en plena dosis o dosis reducida				
	Plena Dosis	Dosis reducida	Total	Valor p
n (%)	43 (56.6)	33 (43.4)	76	
Género masculino, n (%)	24 (55.8)	16 (48.5)	40 (52.6)	p = 0.251
Edad, mediana (IQR)	83 (10)	79 (10.5)	81.50 (10)	p = 0.531
Motivo utilización dabigatrán				
FA, n (%)	40 (93)	30 (90.9)	70 (92.1)	p = 0.251
TEV, n (%)	2 (4.7)	0	2 (2.6)	
Dosis dabigatrán				
150 mg bid, n (%)	10 (23.3)	4 (12.1)	14 (18.4)	p = 0.251
110 mg bid, n (%)	31 (72.1)	23 (69.7)	54 (71.1)	
75 mg bid, n (%)	1 (2.3)	3 (9.1)	4 (5.3)	
Concentración dabigatrán pre-Idarucizumab (ng/mL), mediana (IQR)	293.50 (293.75)	121.50 (213.75)	225.50 (296.75)	p = 0.051
Concentración dabigatrán pos-Idarucizumab (ng/mL), mediana (IQR)	15 (0)	15 (0)	15 (0)	p = 1
Procedimiento, n (%)				
Introducción CVC, n (%)	4 (9.3)	2 (6.1)	6 (7.9)	p = 0.251
Maniobras urológicas, n (%)	3 (7)	1 (3)	4 (5.3)	
Maniobras cardíacas, n (%)	2 (4.7)	4 (9.3)	6 (7.9)	
Otros, n (%)	3 (7)	7 (21.2)	10 (13.2)	
Hemorragia, n (%)				
GI, n (%)	15 (34.9)	7 (21.2)	22 (29)	p = 0.251
HIC, n (%)	14 (32.6)	8 (24.2)	22 (29)	
Otras, n (%)	2 (4.7)	4 (9.3)	6 (7.9)	
Transfusión, n (%)				
CE, n (%)	13 (30.2)	13 (39.4)	26 (34.2)	p = 0.251
CP, n (%)	2 (4.7)	2 (6.1)	4 (5.3)	p = 0.251
Otros, n (%)	2 (4.7)	0	2 (2.6)	p = 0.251
Aclaramiento de creatinina < 30, n (%)	16 (37.2)	7 (21.2)	23 (30.3)	p = 0.251
Evento hemorrágico a los 30 días, n (%)	2 (4.7)	2 (6.1)	4 (5.3)	p = 0.251
Muerte a los 30 días, n (%)	10 (23.3)	3 (9.1)	13 (17.1)	p = 0.251

CVC: catéter venoso central; GI: gastrointestinal; HGI: hemorragia intracraneal.

fleja las diferentes situaciones en las cuales el Idarucizumab fue utilizado en plena dosis o en dosis reducida. Los resultados muestran que aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes (edad, género, dosis e indicación para la utilización del Dabigatrán, motivo para la reversión, insuficiencia renal), la concentración de Dabigatrán preadministración de Idarucizumab era habitualmente más bajo en pacientes que tomaban Dabigatrán en dosis baja (mediana 121.50 ng/ml (IQR 213.75) versus 293.50 ng/ml (IQR 293.75), $p = 0,051$). Los resultados laboratoriales (concentración de Dabigatrán posadministración de Idarucizumab), así como complicaciones clínicas (episodios trombóticos, hemorrágicos o muerte) no diferían entre ambos grupos.

Conclusiones: Es seguro decir que el Idarucizumab consiguió revertir completamente el efecto anticoagulante del Dabigatrán en todos los pacientes independientemente de la indicación clínica o la dosificación del fármaco sin aumento de la tendencia hemorrágica cuando fue utilizada la dosis baja (principalmente en pacientes con concentraciones bajas de Dabigatrán y en situa-

ciones sin riesgo de vida inminente). Como tal, con los resultados obtenidos, independientemente de los resultados de estudios anteriores, nos inclinamos a favor de la utilización del Idarucizumab en baja dosis en casos seleccionados como adecuado y seguro.

PO-540. Experiencia del uso de avatrombopag (Doptelet)[®] en el Hospital Universitario de Araba: a propósito de 9 pacientes

Mónica Fernández Pérez; Xabier Gutiérrez López de Ocariz; Laura Salcedo Cuesta; Maider Ezkurra Ibarra; Ana Vega González de Viñaspre; Carlos Pison Herrero; Ángel Pereda Vicandi; Ariane Unamunzaga Cilaurren; Laida Cuevas Palomares; Silvia García Canale; Buenaventura Buendía Ureña; José Álvaro Calvo Sánchez; Amaia Pradera Goikoetxea; José María Guinea de Castro

Hospital Universitario Araba. Gasteiz

Introducción: El Avatrombopag es un agonista del receptor de trombopoyetina de 2º generación (TPO-RA), indicado para el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedades hepáticas crónicas (EHC) que tengan programada una intervención invasiva y para la trombocitopenia inmunitaria (TPI) primaria crónica en pacientes adultos que no responden a otros tratamientos. En el servicio Vasco de Salud Osakidetza, se aprobó su uso en diciembre de 2020 aunque previamente podía utilizarse bajo aprobación individualizada por el órgano competente en dicha materia.

Objetivo: El objetivo principal es reportar la experiencia del Avatrombopag en pacientes del Hospital Universitario de Álava con diagnóstico de PTI crónica que han fracasado a otros tratamientos, con EHC en el contexto peri-quirúrgico y en síndrome mielodisplásico (SMD).

Pacientes y métodos: Se seleccionaron 9 pacientes que comenzaron Avatrombopag desde agosto de 2022 hasta abril de 2023 y se recogieron los datos en un cuaderno de recogida de datos (CRD). Se seleccionaron 5 pacientes con PTI crónica, 3 pacientes con EHC previo a cirugía y 1 paciente con síndrome mielodisplásico (SMD).

Resultados: De los pacientes que iniciaron por PTI crónica el 80 % eran mujeres y el 20 % hombres, con una mediana de edad de 64 años. La mediana de líneas previas de los pacientes fue de 3. El 100 % de los pacientes con diagnóstico de PTI había recibido corticoides previamente y el 80 % habían recibido otro TPO-RA previamente (20 % habían recibido ambos, Eltrombopag y Romiplostim). La dosis inicial en todos los casos fue de 20 mg/24h con un 60 % de los pacientes con necesidad de ajuste de dosis posterior. En todos los casos, se alcanzaron cifras de plaquetas superiores a $100 \times 10^9/L$, con un recuento de plaquetas medio de $235 \times 10^9/L$. De los pacientes que iniciaron Avatrombopag por EHC en un contexto peri-quirúrgico, el 100 % eran hombres, en uno de ellos se inició previo tratamiento con IgIV y trasfusión de plaquetas y en los otros dos pacientes en 1.ª línea. La dosis inicial en 2 casos fue de 60 mg/24h durante 5 días, sin necesidad

de ajuste de dosis posterior. Sin embargo, el paciente que inició a 20 mg/24h requirió ajuste de dosis posterior. En 2 ocasiones la respuesta obtenida fue parcial y en uno de ellos se obtuvo respuesta completa. El paciente con SMD que inició tratamiento con Avatrombopag fue en 1.ª línea, para disminuir el soporte transfusional de plaquetas, aunque sin alcanzar respuesta a pesar de ajustes de dosis. En general la tolerabilidad fue buena, con un único paciente presentando cefalea autolimitada y un paciente ligera astenia. No se reportaron eventos trombóticos y hubo un único hematoma cutáneo superficial espontáneo (Tabla 1).

Conclusiones: El Avatrombopag es un TPO-RA de 2.ª generación con buen perfil de seguridad y eficacia en pacientes con PTI crónica y EHC previo a cirugía. La administración oral y la no interferencia con alimentos ha permitido la buena tolerabilidad en nuestros pacientes, con una rapidez de acción superior a la de otros TPO-RA y con cuenta con una aceptación generalizada por parte de los propios pacientes, lo que asegura una buena adherencia al mismo.

PO-541. Características clínicas y monitorización de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en pacientes pediátricos. Experiencia de un centro

Nuria Fernández Mosteirín¹; Esther Lapuente Lázaro²; José Manuel Calvo Villas¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ²Universidad de Zaragoza. Zaragoza

Introducción: Los antagonistas de la vitamina K (AVK) son los anticoagulantes orales más indicados en pediatría. Sin embargo, el sistema hemostático en desarrollo en los niños dificulta la monitorización y el control de estos fármacos en este rango de edad.

Objetivos: Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos que reciben anticoagulación oral con AVK. Anali-

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con avatrombopag en el Hospital Universitario de Araba (HUA)

	Sexo	Edad	Motivo inicio	N.º líneas previas	Dosis inicial	Necesidad de ajuste dosis	Respuesta alcanzada	Eventos adversos
1	Hombre	54	EHC	2	60 mg/24h/5d	No	Parcial	No
2	Mujer	51	PTI	8	20 mg/24h	Si, mal control	Completa	No
3	Hombre	73	EHC	1	20 mg/24h	No	Completa	No
4	Mujer	63	PTI	2	20 mg/24h	No	Completa	No
5	Hombre	67	PTI	1	20 mg/24h	Si, trombocitosis	Completa	No
6	Hombre	77	EHC	NA	60 mg/24h/5d	No	Parcial	No
7	Mujer	71	PTI	3	20 mg/24h	Si, por plaquetas > 150.000 (ajuste nivel)	Completa	No
8	Hombre	86	SMD	NA	20 mg/24h	Si, por plaquetas < 50.000 (ajuste nivel)	No alcanzada	Hematoma cutáneo
9	Mujer	69	PTI	2	20 mg/24h	No	Completa	No

zar las variables relacionadas con el tratamiento, su monitorización mediante la valoración de tiempo en rango terapéutico (TRT), y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas y trombóticas.

Pacientes y métodos: Estudio longitudinal, descriptivo y retrospectivo en el que se revisaron los registros clínicos de pacientes ≥ 18 años, que han mantenido tratamiento anticoagulante oral con AVK, monitorizados en un hospital de tercer nivel entre 2013 y 2023. Se analizaron variables sociodemográficas, complicaciones relacionadas con el tratamiento, características de la anticoagulación prescrita y de su monitorización.

Resultados: Se analizaron 45 pacientes (58 % varones), mediana de edad de inicio del tratamiento 13 años (RIQ = 10; 0-18). 44 pacientes (98 %) recibieron tratamiento con acenocumarol. La patología valvular ($n = 22$; 48 %) fue la indicación de anticoagulación más frecuente (Tabla 1). Mediana de dura-

ción del tratamiento 10 meses (RIC = 34; extremos 0-140). El control se llevó a cabo por el servicio de Hematología en 34 pacientes (79 %), mediana de 14 controles (RIQ = 6,5; extremos 10-27). El TRT a los 6 meses fue ≥ 60 % en 7 pacientes (43,7 %), de ellos 4 (25 %) ≥ 12 años, 2 (12,5 %) 6-12 años y 1 paciente (6,2 %) < 6 años. A los 12 meses del inicio, de los 7 pacientes de los que se disponía de datos, 2 presentaron un TRT ≥ 60 %. En la actualidad, 9 pacientes (20 %) continúan en tratamiento con AVK. En los últimos 12 meses, 5 (55,5 %) presentaron un TRT óptimo: 2 (22,2 %) de 1-6 años, 2 (22,2 %) 6-12 años y 1 (11,1 %) ≥ 12 años. Respecto a los últimos 6 meses de control, 2 pacientes (22,2 %) presentaron un TRT óptimo. En estos pacientes, la mediana de controles realizados en los últimos 6 meses fue 16 (RIQ = 10; extremos 7-22) y 27 en los últimos 12 meses (RIQ = 9,5; extremos 19-42). En 13 pacientes (28,9 %) se interrumpió de manera temporal el tratamiento en 23 ocasiones (Tabla 2). 19 pacientes (42,2 %) requirieron 31 hospitalizaciones (8 pacientes en ≥ 2 ocasiones). Un 13,3 % ($n = 6$) presentaron 11 episodios hemorrágicos. Uno (2,2 %) desarrolló una trombosis valvular protésica tratada con fibrinólisis y presentó como complicación una hemorragia intracraneal (Tabla 3). Tres niños (7,9 %) fallecieron: 1 infección fúngica en el postoperatorio de trasplante cardíaco, 1 insuficiencia cardíaca grave y 1 de causa no conocida (fallecido fuera de la comunidad).

Tabla 1. Aspectos generales del tratamiento anticoagulante con AVK

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Tipo de AVK		
Acenocumarol	44	98 %
Warfarina	1	2 %
Indicación de tratamiento		
Patología trombótica	10	22 %
TVP EEII	4	9 %
Otras		
Trombo intracavitario por miocardiopatía hipertrófica	1	2,2 %
TEP	1	2,2 %
Trombosis seno venoso cerebral	2	4,44 %
Trombosis axilo-subclavia	1	2,2 %
Ictus isquémico trombótico	1	2,2 %
Patología valvular		
Prótesis mecánica mitral	5	11 %
Prótesis mecánica aórtica	5	11 %
Bioprótesis pulmonar	4	9 %
Otros tipos de prótesis	8	18 %
Otras patologías		
Procedimiento de Fontan en cardiopatía congénita	4	9 %
Fibrilación auricular paroxística en contexto de taquicardia ventricular polimorfa con mutación de Ryanodina	2	4,44 %
Hipoplasia del ventrículo izquierdo	1	2,2 %
Enfermedad de Moya-Moya	1	2,2 %
Miocardiopatía dilatada	1	2,2 %
Arteritis de Takayasu	2	4,44 %
Isquemia arterial aguda	1	2,2 %
Cierre percutáneo de fístula coronaria	1	2,2 %
Objetivo INR		
Objetivo 2,0-3,0	34	76 %
Objetivo 2,5-3,5	11	24 %

Tabla 2. Causas de interrupción temporal del tratamiento AVK

Causas de interrupción temporal AVK	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Procedimientos invasivos/cirugía		
- Cirugía cardíaca	5	21,7%
- Cateterismo cardíaco	3	13%
- Cirugía fimosis	3	13%
- Cirugía escoliosis	2	8,7%
- Neurocirugía	1	4,3%
- Biopsia renal	1	4,3%
- Colocación de reservorio	1	4,3%
Hospitalización		
- Trombosis valvular	2	8,7%
- TCE leve	1	4,3%
- Miopericarditis	1	4,3%
- Aneurismas	1	4,3%
- Edema agudo de pulmón	1	4,3%
- Rectorragia	1	4,3%

Tabla 3. Complicaciones relacionadas con AVK

Variable	Episodios (n)	Porcentaje (%)
Complicaciones relacionadas con AVK		
Eventos hemorrágicos		
- Epistaxis	1	2,22%
- Herida incisa por traumatismo	2	4,44%
- Rectorragia	1	2,22%
- Metrorragia	1	2,22%
- Hemorragia cerebral	1	2,22%
- Sangrado de herida quirúrgica	1	2,22%
- Sangrado post-TCE	2	4,44%
- Cefalohematoma	2	4,44%
Trombosis valvular protésica	1	2%

Conclusiones: La tendencia actual del uso de anticoagulantes orales AVK en la población pediátrica es creciente. Las indicaciones de anticoagulación más frecuentes son las valvulopatías cardíacas y las cardiopatías congénitas. A pesar de que el TRT alcanzado es discretamente inferior al óptimo, se ha observado muy baja prevalencia de complicaciones trombóticas. La variabilidad individual y las diferencias significativas entre niños y adultos refuerzan la necesidad de implantar medidas adicionales y controles frecuentes para lograr una mayor eficacia del tratamiento.

PO-542. Anticoagulación con fármacos antivitaminas-K en un paciente con poliglobulia extrema secundaria a síndrome de DiGeorge

Isabel Gutiérrez Jomarrón; Belén Paramio Coiradas; Elena Flores Ballester; María Menor Gómez; María Roperó Martínez; Miriam Salmerón Salpico; María Jesús Cintora Gil; Carlos Romero Alcaraz; Mariachilla Saget Hernández; Juana Oyola Álvarez; María del Mar Viñas Vioque; María del Mar Ramos Serrano; Carmen Sola Cardenete; Dolores Parrado Navarrete; Julio García Suárez

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: El síndrome de DiGeorge es el resultado de una delección del cromosoma 22q11.2. La tríada clásica cursa con anomalías cardíacas conotruncuales, timo hipoplásico e hipocalcemia. Se presenta el caso de un paciente de 35 años con atresia pulmonar y comunicación interventricular que le condiciona una hipoxemia crónica con una poliglobulia compensadora. En 2019 presenta un infarto talámico antiagregado y en 2021 un nuevo accidente isquémico, diagnosticándose en este contexto, de un síndrome antifosfolípido arterial (anticoagulante lúpico positivo confirmado) y un déficit de antitrombina-III, motivo por lo que inicia tratamiento anticoagulante oral (TAO) con antivitaminas-K (AVK), con control del ratio internacional normalizado (INR) venoso por imposibilidad de control capilar (interferencias por poliglobulia). Durante

el seguimiento, el control TAO se volvió muy irregular debido al aumento progresivo del hematocrito, que provocó una alteración en la proporción plasma/citrato del tubo de coagulación.

Objetivo: Determinar la concentración de citrato adecuada para un correcto control del INR venoso en un paciente con poliglobulia extrema.

Material y métodos: Se analizan controles de INR, tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT), hemoglobina, hematocrito y plaquetas desde marzo/2021 hasta abril/2023. Hasta enero/2023 el análisis de INR venoso se realizó en el tubo de citrato estándar (concentración 1/9; citrato 300 µL); a partir de enero/2023 el análisis del INR venoso, además de en el tubo de citrato estándar, se realizó en otros 3 tubos modificados (citrato 150 µL, 200 µL y 250 µL).

Resultados: Durante los primeros dos años de TAO con AVK, para un hematocrito de 65-70 %, el paciente tuvo un buen control del INR con el tubo de citrato estándar de 300 µL, con un control mensual y sin incidencias trombohemorrágicas (Tabla 1). En enero/2023 comenzó el mal control, con múltiples INR elevados, incluso incoagulables, a pesar de la suspensión del TAO y la administración de vitamina K como agente reversor (Tabla 2); una vez

Tabla 1. Evolución de los dos primeros años del tratamiento anticoagulante. Rango objetivo de INR 2-3

	9/08/21	16/08/21	12/01/22	13/09/22
Hemoglobina (g/dL)	22.5	18.6	20	22
HCT (%)	69.8	53.2*	59.1	67
Plaquetas (10 ⁹ /L)	109	72	89	97
INR	2	2.91	3	2.5
APTT (s)	39	42	43	40

HCT: hematocrito; INR: ratio internacional normalizado; APTT: tiempo de tromboplastina parcial activado. *En agosto del 2021 se realiza una sangría de ahí el hematocrito más bajo de 53.2%. Rangos de normalidad: Hb (12-16 g/dL); HCT (36-46 %); Plaquetas (150-400 10⁹/L); INR (0.90-1.22); APTT (23.1 s -38.2 s).

Tabla 2. Evolución del tratamiento anticoagulante oral a partir de enero de 2023 y actitud clínica respecto al TAO. Rango objetivo de INR 2-3

	11/01/23	12/01/23	25/01/23	1/02/23	3/02/23
INR	5.45*/11*	2.76	5.12	7.30	6.9
APTT (s)	67.5/90	38	70	86	95
Actitud de ajuste de TAO	No tomar AVK Control en 24 horas	Pauta de AVK con misma DTS Control en 15 días	Se disminuye DTS y dos días de no tomar AVK Control en 1 semana	10 mg de vitamina-k. Suspendo TAO Control 2 días	Diluciones de citrato y ajuste de INR en función de resultados
Hemoglobina (g/dL)	24				
HCT (%)	77				
Plaquetas (10 ⁹ /L)	71				

INR: ratio internacional normalizado; APTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; HCT: hematocrito; AVK: antivitaminas-K; DTS: dosis total semanal; TAO: tratamiento anticoagulante oral. *Dos determinaciones de INR ese mismo día por extracción de dos tubos de citrato con enrase de la muestra diferente. Rangos de normalidad: INR (0.90-1.22); APTT (23.1 s -38.2 s); Hb (12-16 g/dL); HCT (36-46 %); Plaquetas (150-400 10⁹/L).

descartadas las causas clásicas de mal control: fármacos, alcohol, drogas, mala adherencia, productos de herbolario, dietas, estrés, se decidió realizar nuevo control del hematocrito objetivándose una poliglobulia extrema con 24 g/dL de hemoglobina y un hematocrito de 77 %; ante estos hallazgos se decide realizar modificaciones en la concentración del citrato y determinar los INR a estas nuevas concentraciones. Tras el análisis se determinó que, para este valor de hematocrito, se debía hacer una dilución de citrato al 1/2 (150 µL), para obtener una INR en rango normal (Fig. 1). El seguimiento posterior del TAO ha sido correcto a esta dilución y con un rango de hematocrito actual en torno al 75-77 %.

DI TERMINACIONES	RESULTADO	UNIDADES	RANGO REFERENCIA
SERVICIO DE HEMATOLOGIA			
Hemostasia (Plasma)			
APTT	80,0		23,2 - 38,2
APTT	Muestra a 1/2 (150) 33,9 Muestra a 1/3 (200) 38,1 Muestra a 1/6 (250) 41,1	segundos	
Tiempo de protrombina	56,7		11,0 - 17,0
TP	Muestra a 1/2 (150) 14,7 Muestra a 1/3 (200) 17,6 Muestra a 1/6 (250) 22,6	segundos	
INR	4,57		0,90 - 1,22
INR	Muestra a 1/2 (150) 1,11 Muestra a 1/3 (200) 1,34 Muestra a 1/6 (250) 1,74	ratio	
Actv protrombina	25,0		76,0 - 130,0
Act PROT	Muestra a 1/2 (150) 85 Muestra a 1/3 (200) 65 Muestra a 1/6 (250) 46	%	
Fibrinógeno (Clauss)	347	mg/dL	200 - 400
Paciente con Poliglobulia extrema por SD de DiGeorge TAO: AVK Interferencias de la muestra por el HCT Diluciones de citrato (1/2) (1/3) (1/6) Se muestran los resultados: INR; TP; ActPre; APTT con dichas diluciones Los resultados reales del paciente son con la dilución de 1/2. El fibrinógeno no se modifica apenas por eso es un valor único Los resultados iniciales son sin modificar la concentración de citrato del tubo primario			
Validado por:	Dra. Isabel Gutiérrez Jorjarrón		

Fig. 1. Resultados del ratio normalizado internacional, tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de protrombina y fibrinógeno según diluciones de citrato. Se muestran los resultados con 300 µL de citrato (en negrita) y posteriormente debajo de cada parámetro los resultados de las diluciones (150 µL, 200 µL, 250 µL). El fibrinógeno se muestra solo a la concentración de 300 µL de citrato porque no sufre variaciones con las otras diluciones.

Conclusiones: Se expone un paciente complejo, con alto riesgo embólico y hemorrágico: poliglobulia extrema con trombofilia genética (déficit de AT-III) y adquirida (SAF) y trombopenia secundaria al síndrome de DiGeorge. El control TAO se dificulta por las interferencias de la muestra; como posibles soluciones se plantea realizar sangrías, pero debido a su patología no es conveniente. En los pacientes con poliglobulia extrema anticoagulados es de vital importancia el control frecuente del hematocrito.

TROMBOSIS

P0-543. Relevancia clínica de las interacciones de los inhibidores directos del factor Xa y tacrolimus en pacientes receptores de trasplante pulmonar y renal afectos de tromboembolismo venoso

Marina Serra Carrera; Sofía Muzio; Desiré Campoy; Gonzalo Artaza; Vicente Cortina; Antonio Solé; Olga Benítez; Francesc Bosch; Pável Olivera

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: El tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación frecuente en el postoperatorio de pacientes receptores de un trasplante pulmonar (RTP) o renal (RTR). Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son el tratamiento de elección en trombosis venosa (TV), pero su seguridad y eficacia es incierta en los pacientes RTP y RTR debido a las potenciales interacciones farmacológicas con los esquemas de inmunosupresión en donde el uso de inhibidores de la calcineurina (Tacrolimus) es habitual.

Objetivos: Evaluar el impacto clínico de la interacción farmacológica entre los inhibidores directos del factor Xa (ACOD-Xa) y tacrolimus, en pacientes RTP y RTR que presentan un TEV mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas de los ACOD-Xa, Tacrolimus y la relación con los eventos clínicos.

Métodos: Desde febrero 2022 a marzo del 2023 se incluyeron de manera consecutiva 23 pacientes RTP y 8 RTR que presentaron un TEV y que recibían de manera concomitante tacrolimus y un ACOD-Xa. Se midieron las concentraciones plasmáticas valle (C_{valle}) de Tacrolimus previo y posterior a la administración del ACOD-Xa. Las C_{valle} y pico (C_{máx}) de los ACOD-Xa se determinaron antes de toma del fármaco y 2-3 horas después de la toma, mediante los reactivos Technoclone anti-Xa assay de Technoclone (Viena-Austria) para Rivaroxaban y Apixaban y Hyphen anti-Xa assay para Edoxabán. Se recogieron datos clínicos y analíticos, así como los eventos de recurrencia de la TV, sangrado, Mortalidad por TV.

Resultados: Las características clínicas de los pacientes son descritas en la tabla 1 (ver página siguiente). Rivaroxabán fue prescrito en 9 pacientes, Apixabán en 10 pacientes y Edoxabán en 12 pacientes. La mediana de la C_{valle} de Tacrolimus antes del inicio de Rivaroxabán/Apixabán/Edoxabán fue de 5.4 ng/mL/mg (IQR 3.17; 9.37); 5.85 ng/mL/mg (IQR 5.10; 9.49) y 5.97 mg (IQR 5.88; 9.25), respectivamente. La mediana de la C_{valle} de Tacrolimus después del inicio de Rivaroxabán/Apixabán/Edoxabán fue de 5.80 ng/mL/mg (IQR 5.24, 9.60); 5.10 ng/ml/mg (IQR 5.24, 9.30); y 5.55 mg (IQR 4.5, 7.35) respectivamente. Los pacientes con Apixabán y Edoxabán mostraron una farmacocinética predecible, tanto en C_{valle} (30-94.5 µg/L) / (46-61 µg/L) y C_{máx} (143-449 µg/L) / 150-479 µg/L respectivamente. Los pacientes con rivaroxabán mostraron los valores más extremos, especialmente en C_{máx} (227-750 µg/L) (Figs. 1 y 2, ver página siguiente). No se presentaron eventos trombóticos ni mortalidad relacionada a TEV y los únicos eventos hemorrágicos se registraron en los pacientes tratados con Rivaroxabán 0.33; IC95 % (0.02-0.64).

Tabla 1. Datos demográficos	
Variable	Pacientes (n = 31)
Edad, mediana (DE)	50.2 (11.8)
Sexo: varones, n (%)	21 (67,7)
IMC, n (%)	
< 20 kg/m ² , n (%)	3 (9.3)
20-24.9 kg/m ² , n (%)	6 (19.4)
> 25 kg/m ² , n (%)	22 (71)
Tipo de trasplante	
Pulmonar	
Bi-pulmonar	15(65.2 %)
Uni-pulmonar	8 (34.8 %)
Renal	8 (100 %)
Laboratorio*	
Hemoglobina (g/dl)	12.6 (1.97)
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	261.7 (76.1)
Filtrado glomerular (FG) ml/min/1.73 m ²	
FG > 90	8 (25.8 %)
FG 60-89	14 (45.2 %)
FG 30-59	7 (22.6 %)
FG 15-29	2 (6.4 %)
Escalas hemorrágicas	
VTE- BLEED, media (DE)	2.5 (1.5)
RIETE, media (DE)	2.5 (1.8)
Características del TEV	
Embolia pulmonar	27 (87.1 %)
Trombosis venosa profunda	4 (12.9 %)
Días desde el inicio del ACOD-Xa hasta la determinación de la concentración plasmática, mediana (DE)	35.5 (9.8)
Tiempo de exposición de tacrolimus con ACOD-Xa, días (DE)	254 (34.9)

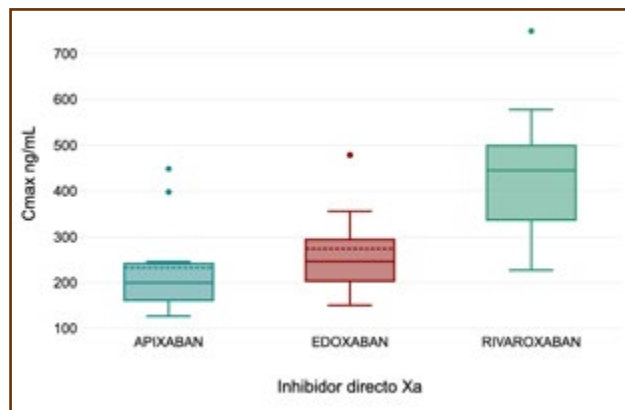


Fig. 1. Concentraciones plasmáticas pico de los ACOD-Xa.

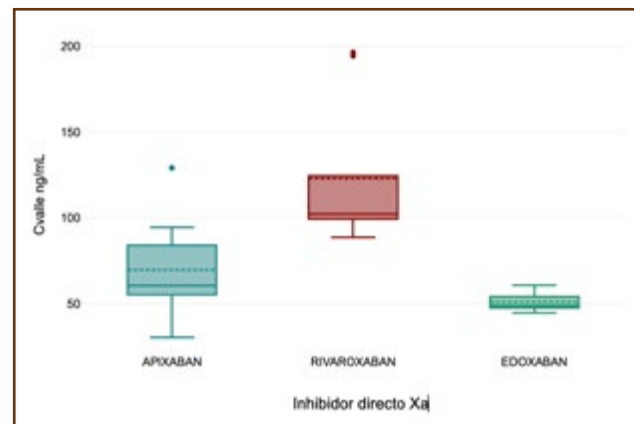


Fig. 2. Concentraciones plasmáticas valle de los ACOD-Xa.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que apixabán y Edoxabán son seguros con el uso concomitante de Tacrolimus en pacientes RTP y RTR con TEV. Rivaroxabán presentó incremento de las C_{valle} y C_{máx} con aparente aumento del sangrado. Son necesarios estudios prospectivos randomizados en este escenario clínico.

PO-544. Un nuevo panel de microRNAs como predictor epigenético de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Verónica Sánchez López¹; Julia Oto Martínez²; Olga Tura Ceide³; David Hervás Marín⁴; Elena Arellano Orden¹; Isabel Blanco⁵; Víctor Peinado⁶; Pilar Medina Badenas²; Joan Albert Barberá⁵; Remedios Otero Candelera¹

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla. Sevilla. ²Instituto de Investigación Sanitaria Hospital La Fe. Valencia. ³Instituto de Investigación Biomédica de Gerona. Gerona. ⁴Universidad Politécnica de Valencia. Valencia. ⁵Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. ⁶Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer. Barcelona

Introducción: Una de las complicaciones más temidas en los pacientes con embolia pulmonar (EP) es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). La naturaleza insidiosa de la enfermedad y la falta de biomarcadores capaces de predecir el riesgo de HPTEC en los pacientes con trombosis hace que la prevención o incluso la detección precoz de la HPTEC suponga un reto de relevancia clínica. Es de vital interés el hallazgo de biomarcadores que pudieran implementarse en los algoritmos diagnósticos de HPTEC actuales y que mejoraran su eficacia. Los microRNAs (miRNAs) son pequeños fragmentos de RNA no codificantes con un gran impacto en la regulación de la expresión génica a nivel postranscripcional.

Objetivo: Identificación de un conjunto o panel de microRNAs (miRNAs) con capacidad diagnóstica que diferencien pacientes con embolia pulmonar de pacientes con HPTEC.

Metodología: Se incluyeron 22 pacientes con HPTEC, 13 con EP sin diagnóstico de HPTEC tras 2 años de seguimiento y 19 sujetos sanos. A todos ellos se les extrajo sangre a partir de la cual se aisló el RNA y se cuantificó la expresión de 179 miRNAs plasmáticos. Los niveles de expresión se normalizaron utilizando el miRNA más estable seleccionado en la plataforma BestRef. A continuación, validamos aquellos miRNAs con una expresión diferencial entre grupos en una cohorte externa formada por 48 pacientes con HPTEC, 37 diagnosticados de EP sin complicaciones tras 2 años de seguimiento y 30 sujetos sanos. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa R (v3.5.0).

Resultados: Se identificaron 8 miRNAs con diferente patrón de expresión entre pacientes con HPTEC y pacientes con EP: miR-574-3p, miR-146b-5p, miR-193a-5p, miR-885-5p, miR-122-5p, miR-365a-3p, miR-142-3p and miR-192-5p. A este conjunto de miRNAs se les denominó Panel de miRNAs para el diagnóstico de HPTEC (*chronic pulmonary thrombepigen, CPT*). En un modelo predictivo con dicho panel obtuvimos un área bajo la curva de 0,843 (intervalo de confianza 95 %: 0.758-0.927).

Conclusiones: Este panel de miRNAs podría integrarse dentro de los algoritmos diagnósticos de HPTEC mejorando cualitativamente su capacidad diagnóstica. Futuros estudios con grandes cohortes independientes tanto nacionales como internacionales son necesarios para generalizar su capacidad diagnóstica.

Este panel ha sido registrado en la oficina Española de patentes y marcas (OEPM) con número de solicitud P202231096.

PO-545. Efecto del ejercicio agudo en el patrón de expresión de microRNAs en pacientes con trombosis residual tras una embolia pulmonar

Verónica Sánchez López¹; Julia Oto Martínez²; Ana Ortega Moral¹; Berenice Brown Arreola³; Noelia Sola Idígora¹; David Hervás Marín⁴; María Dolores Núñez³; Rosario Ruiz³; Cándido Fernández³; Teresa Elías Hernández³; Luis Jara Palomares³; Ezequiel Juan¹; Virginia Almadana⁵; Patricia Guerrero³; Pilar Medina Badenes²; Pilar Cejudo Ramos³; Remedios Otero Candellera¹

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla. Sevilla. ²Instituto de Investigación Sanitaria Hospital La Fe. Valencia. ³Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁴Universidad Politécnica de Valencia. Valencia. ⁵Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Introducción: Los defectos de perfusión pulmonar tras una embolia de pulmón (EP) son causados por la persistencia de una trombosis residual que, mantenida en el tiempo, puede derivar en una hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), la complicación más temida de la EP. Se recomienda la actividad física en pacientes con patologías cardiovasculares o respiratorias crónicas. Sin embargo, las guías de práctica clínica no contemplan el ejercicio físico en pacientes que han sufrido una EP. Los microRNAs (miRNAs) son pequeños fragmentos de RNA no codificantes con un gran impacto en la regulación de la expresión génica a nivel posttranscripcional.

Objetivo: Estudiar los miRNAs disregulados tras el ejercicio agudo en pacientes con EP. Este estudio se engloba dentro de uno mayor que evalúa el efecto del entrenamiento físico dirigido en la evolución de la perfusión pulmonar en pacientes con EP (ensayo clínico NCT 04150003).

Metodología: Se incluyeron pacientes con defectos de perfusión al mes de sufrir una EP. A todos se les realizó un test de esfuerzo cardiopulmonar y se les extrajo sangre justo antes e inmediatamente después del test de esfuerzo. A partir de las muestras de sangre extrajimos RNA que se utilizó para la cuantificación de 179 miRNAs. Los datos se analizaron siguiendo un modelo de regresión logística y un modelo lineal mixto. La selección de miRNAs se realizó en base a la probabilidad máxima de efecto (PME). Para el análisis *in silico* se utilizó la plataforma Mirwalk.

Resultados: Se analizaron 15 pacientes con trombosis residual tras una EP (52.48 ± 16 años). El 53,3 % fueron mujeres. Encontramos que los miRNAs miR-16-5p y miR-451a presentaban una PME elevada (78.12 % y 84.23 % respectivamente). Encontramos una correlación negativa entre el miR-16-5p y el miR-451a y el pico máximo de consumo de oxígeno (pico VO₂, mL/kg/min), $p < 0.001$ y $p = 0.009$ respectivamente). También encontramos una fuerte asociación entre estos miRNAs y el equivalente ventilatorio de CO₂ en el umbral anaerobio (VE/VCO₂ en UA) con un valor de $p < 0.001$ y $p = 0.009$ respectivamente). En el análisis *in silico* observamos que el miR-16-5p regula la expresión de genes implicados en rutas como el ciclo celular, la hipoxia o la ruta de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular.

Conclusiones: Cambios en el patrón de expresión de determinados miRNAs podrían estar asociados con la capacidad de respuesta al ejercicio en pacientes con trombosis residual tras una EP. Estos miRNAs podrían actuar regulando rutas implicadas en el desarrollo de HPTEC.

Financiación: SEPAR (PI22/1334), ISCIII-FIS (PI18/01640), CSYF-RH-0116-2020.

PO-546. Sobreexpresión de FXII como riesgo de trombosis en pacientes con síndrome de Samter, edema angioneurótico, su asociación con índice tabáquico y parámetros hematológicos

Brenda Sarai Zúñiga Ascencio¹; Fernando Vidal Martínez²; María Esther Jaime Capetillo³; Manuel de Jesús Castillejos López⁴; Patricia Martel Palomo⁵

¹Laboratorio Clínico. Área de Hemostasia y Coagulación; ²Cardiología; ³Laboratorio Clínico; y ⁴Unidad Epidemiológica. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. México

Introducción: El síndrome de Samter (SxS), con su triada asma bronquial, pólipos nasales y alergia a la aspirina; es una entidad que debe ser reconocida ya que muchos pacientes con asma pueden tener otros factores de riesgo para eventos trombóticos, complicando el uso de antiagregación. En el mundo solo encontramos 5 clínicas que estudian este padecimiento SxS, además

se ha encontrado una fuerte asociación el edema angioneurótico, SxS y una sobre expresión del FXII de la coagulación.

Objetivo: Estudiar en nuestra clínica de SAMTER la expresión del FXII en pacientes que han desarrollado un cuadro de angioedema y evaluar su riesgo de trombosis.

Métodos: Se han estudiado una cohorte de 21 pacientes con SxS, con manifestaciones de edema angioneurótico secundario a aspirina y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), a quienes se realizó historia clínica, búsqueda de factores para trombosis, se les tomó muestra para la medición de biometría hemática (basal y de seguimiento) y factor FXII. Los pacientes fueron clasificados como hiperactivos y niveles normales de FXII. Se realizó estadística descriptiva a las variables cuantitativas y medidas de frecuencia a variables cualitativas. Se compararon antecedentes clínicos y parámetros hematológicos entre los dos grupos de estudio.

Resultados: Se estudiaron un total de 21 pacientes 6 hombres y 15 mujeres, el 38 % (8) fue clasificado como hiperactivo a FXII, mientras que el 71 % (15) era fumador. Se encontró una asociación fuertemente significativa entre índice tabáquico e Hiperactividad a FXII, respecto a las variables hematológicas: Eritrocitos hemoglobina, hematocrito y linfocitos mostrando un aumento de su media en los hiperactivos comparados con los no hiperactivos a FXII (Tabla 1; Fig. 1).

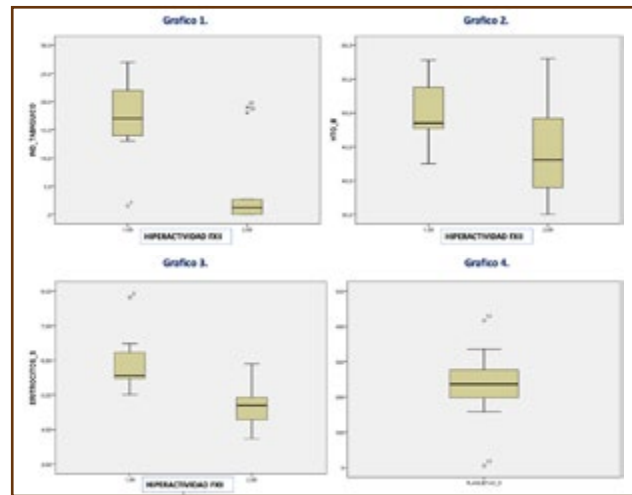


Fig. 1.

Conclusiones: Existe una fuerte asociación entre índice tabáquico, hematocrito, hemoglobina y eritrocitos e hiperactividad del factor XII en una pequeña cohorte de pacientes con síndrome de Samter y edema angioneurótico.

PARAMETROS DE LABORATORIO	ACTIVIDAD DEL FACTOR XII									
	TODOS			HIPERACTIVIDAD FXII			FACTOR XII NORMAL			VALOR DE P*
	MEDIANA	Q1	Q3	MEDIANA	Q1	Q3	MEDIANA	Q1	Q3	
EDAD	48.500	43.000	60	48.000	45.250	64.000	49.000	39.500	77.000	.697
INDICE TABAQUICO	7.850	0.825	18.25	17.000	13.500	22.500	1.200	0.000	6.525	.003
LEUCOCITOS	6.900	5.550	9.15	8.650	6.750	9.825	6.400	5.225	7.425	.083
	6.350	5.175	8.125	6.350	5.100	9.075	6.350	5.575	8.125	.897
NEUTROFILOS	63.450	49.625	71.025	65.950	54.225	69.350	55.350	47.375	83.625	.897
	66.600	54.400	78.175	60.650	54.400	76.300	70.650	54.500	85.000	.515
LINFOCITOS	23.900	15.400	29.875	20.200	17.800	27.425	27.850	9.675	31.150	.515
	21.750	9.925	31.175	28.400	17.450	35.000	15.350	7.675	26.700	.055
MONOCITOS	7.750	4.875	11.375	6.650	5.150	11.525	7.900	4.875	11.300	.696
	7.050	4.400	11.125	6.150	4.500	9.425	8.250	4.350	13.575	.315
EOSINOFILOS	3.600	1.000	9.125	3.600	1.175	7.100	3.000	.875	13.575	.762
	2.750	1.175	4.975	2.500	.725	4.400	2.750	1.875	6.475	.515
BASOFILOS	.650	.300	1.025	.650	.400	1.075	.650	.200	.975	.515
	.600	.275	0.75	.600	.325	.675	.500	.200	.900	.762
ERITROCITOS	5.0300	4.6150	5.4825	5.2300	4.9050	6.0925	4.8100	4.4775	5.2800	.146
	5.2350	4.5525	5.6825	5.5600	5.4700	6.3525	4.6950	4.2450	5.0775	.004
HEMOGLOBINA	16.150	14.150	16.9	16.600	15.775	19.075	14.500	13.000	16.575	.068
	17.200	14.350	18.125	17.950	17.225	18.575	14.850	12.750	16.675	.003
HEMOTOCRITO	48.400	41.875	49.575	48.500	47.400	55.650	43.050	38.800	49.250	.268
	49.200	41.350	53.55	53.050	50.100	55.650	42.300	37.550	49.150	.006
PLAQUETAS	138.00	206.50	267.75	259.00	208.25	266.50	236.00	201.00	313.75	.965
	4.8900	188.7500	277	248.5000	205.7500	277.0000	235.0000	162.5000	270.7500	.573

PO-547. Estratificación del riesgo de trombosis en pacientes con linfoma y mieloma múltiple de acuerdo a factores de riesgo genéticos y adquiridos

Pedro Antonio Rodríguez Barquero; Paula Gili Herreros; Irene Sánchez Prieto; Isabel Gutiérrez Jomarrón; Belén Paramio Coiradas; Carmen Rosa Zurera; Elena Flores Ballester; Guzmán López de Hontanar Torres; Galina Motornaya Morozova; María Menor Gómez; Carlota Portocarrero de las Heras Pérez; José Aspa Cilleruelo; Celia Martínez Vázquez; Julio García Suárez

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: La incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) oscila entre 1-4 % en pacientes con linfoma y 5-12 % en mieloma múltiple (MM). El empleo de profilaxis antitrombótica está poco extendido dada la escasez de escalas que identifiquen de manera adecuada a los pacientes con mayor riesgo trombótico. Con este fin existen escalas como Throly o IMPEDE-VTE; y recientemente se han desarrollado nuevas herramientas, como el test de generación de trombina (TGT) y Thrombo inCode (TIC) con resultados prometedores.

Objetivos: Analizar los factores de riesgo clínicos y genéticos de TEV en pacientes con linfoma o MM.

Material y métodos: Estudio observacional, prospectivo, unicéntrico de una cohorte de pacientes diagnosticados de linfoma o MM desde diciembre de 2022 hasta abril de 2023. Se analizaron datos demográficos y clínicos de todos ellos, así como TGT mediante un equipo automatizado de la casa comercial Stago® (Genesis) comparando los resultados con 9 controles sanos mediante el test U de Mann-Whitney. Además, se realiza un estudio genético con TIC analizando 12 polimorfismos en 7 genes que junto con datos clínicos estratifican el riesgo trombótico.

Resultados: Se incluyeron un total de 9 pacientes (7 con diagnóstico de linfoma y 2 de MM) con una mediana de edad de 52 años, predominio de sexo femenino (78 %) y seguimiento de 3 meses (rango intercuartílico de 2-5). El 67 % no tenían ningún factor de riesgo cardiovascular, ni antecedentes familiares ni personales de TEV y todos presentaban ECOG de 0. En los pacientes con linfoma, un 43 % presentaban estadio IV, un 71 % recibió tratamiento y un 43 % puntuó 1 en la escala ThroLy. Los 2 pacientes con MM presentaron un ISSR intermedio-bajo y uno de ellos un IMPEDE-VTE de alto riesgo (Tabla 1). 7 pacientes presentaron alteraciones en TIC con una mediana del riesgo trombótico del 1.26 %. No se observó una correlación significativa entre las escalas de riesgo ThroLy e IMPEDE-VTE y TIC con un *p* valor > 0,05 aplicando el test de correlación de Spearman. Analizando el TGT, los pacientes presentaron una disminución de todos los parámetros con respecto a los controles, con diferencias estadísticamente significativas (*p* < 0,05) (Tabla 2; Fig. 1, ver página siguiente). Durante el seguimiento ningún paciente desarrolló TEV.

Conclusiones: La presencia de riesgo trombótico en TIC y su discordancia frente a escalas de riesgo trombótico existentes y TGT, sugiere que TIC podría ser factor de riesgo independiente

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos *n* = 9 (%)

Edad (años)	Mediana (RIQ (p25 - p75))	52 (45-61)	
Sexo	Hombre	<i>n</i> = 2 (22 %)	
	Mujer	<i>n</i> = 7 (78 %)	
ECOG	0	<i>n</i> = 9 (100 %)	
FRCV	HTA	<i>n</i> = 1 (11 %)	
	DM2	<i>n</i> = 1 (11 %)	
	DL	<i>n</i> = 1 (11 %)	
	Fumador	<i>n</i> = 1 (11 %)	
	Obesidad (IMC > 30)	<i>n</i> = 0 (0 %)	
AF trombosis	Ninguno	<i>n</i> = 9 (100 %)	
AP trombosis	Ictus	<i>n</i> = 1 (11 %)	
Mieloma múltiple (<i>n</i> = 2)	ISS-R	1	<i>n</i> = 1 (50 %)
		2	<i>n</i> = 1 (50 %)
	IMPEDE VTE	1	<i>n</i> = 1 (50 %)
		6	<i>n</i> = 1 (50 %)
	Tratamiento	IMID + IP + CC	<i>n</i> = 1 (50 %)
Tipo de linfoma	Bajo grado o indolente	<i>n</i> = 3 (43 %)	
	Alto grado o agresivo	<i>n</i> = 4 (57 %)	
Estadio al diagnóstico	1-2	<i>n</i> = 3 (43 %)	
	3-4	<i>n</i> = 4 (57 %)	
Linfoma (<i>n</i> = 7)	ThroLy	0	<i>n</i> = 1 (14 %)
		1	<i>n</i> = 3 (43 %)
		2	<i>n</i> = 2 (29 %)
		3	<i>n</i> = 1 (14 %)
Indicación de tratamiento (<i>n</i> = 5)	Esquemas tipo CHOP	<i>n</i> = 4 (80 %)	
	Bendamustina	<i>n</i> = 1 (20 %)	
Tratamiento con AEE	Sí	<i>n</i> = 2 (29 %)	

RIQ: rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HTA: hipertensión arterial; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DL: dislipemia; AF: antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; ISS-R: Revised International Staging System; IMID: inmunomoduladores; IP: inhibidores de proteasoma; CC: corticoide; CHOP: ciclofosfamida; hidroxidaunorubicina, oncovin (sulfato de vincristina) y prednisona; AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

para el desarrollo de TEV. No obstante, dado que ningún paciente desarrolló TEV, el tamaño muestral es escaso y todos los pacientes presentaban un estado basal óptimo sin FRCV, es necesario ampliar el estudio para extraer conclusiones más robustas.

Tabla 2. Test de generación de trombina y Thrombo InCode													
		Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Mediana de pacientes (n=9)	Mediana de controles (n=9)	p valor
Generación de trombina	Lag time (min)	2,9	4,66	3,31	4,72	3,09	6,58	4,1	4,2	2,28	4,1	2,48	< 0.008
	Peak Height (nM)	142,8	217,7	141,2	227,2	81,56	94,05	136,4	121,4	155,8	141,2	305,4	< 0.002
	Time to Peak (min)	5,86	7,1	6,09	7,35	6,44	9,56	7,2	7,04	4,95	7,04	4,92	< 0.002
	ETP (nM.min)	954,3	1153	917,2	1272	647	601,4	947,1	758,2	1003	947,1	1298	< 0.002
	Vel. Index (nM/min)	63,08	112,4	66,95	108,8	34,03	40,45	57,95	56,72	79,16	63,08	165,3	< 0.002
	Start Tail (min)	20,43	18,92	20,42	19,79	23,35	23,8	22,06	20,48	19,08	20,43	17,65	< 0.003
Thrombo in Code	1 haplotipo A1	Sí	-	-	-	-	-	-	Sí	-			
	F2 rs1799963 (protrombina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	F5 rs6025 (F5 Leiden)	1 alelo	-	-	-	-	-	-	-	-			
	F5 rs118203906 (Cambridge)	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	F5 rs118203905 (Hong Kong)	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	F12 rs1801020	1 alelo	-	-	-	2 alelos	-	-	-	-			
	F13 rs5985	1 alelo	-	1 alelo	-	-	-	1 alelo	1 alelo	-			
	SERPINA A10 rs2232698	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	SERPINA C1 rs121909548	-	1 alelo	-	-	1 alelo	-	-	-	1 alelo			
RT (%)*	7,67	2,45	0,17	0,38	7,47	1,26	0,58	0,44	2,45	1,26	-	-	

*RT: riesgo trombótico = genética (12 polimorfismos en 7 genes) + clínica (edad, sexo, IMC + antecedente familiar/personal de trombosis). Equivale al riesgo individual de padecer un evento trombótico a lo largo del curso de la enfermedad.

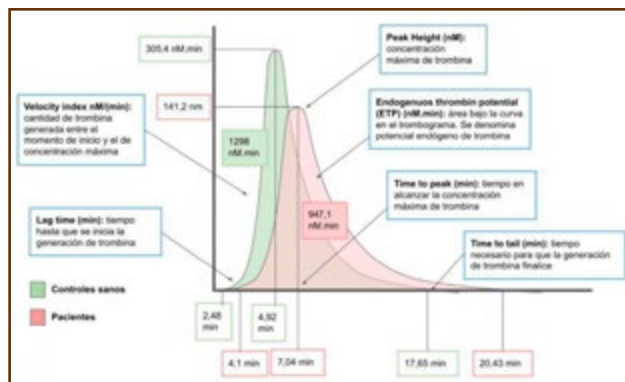


Fig. 1. Comparativa de los parámetros analíticos del test de generación de trombina: mediana de los pacientes (rojo) y mediana de los controles (verde).

PO-548. Lenalidomida/pomalidomida: una mirada retrospectiva en vida real del riesgo trombótico asociado en los últimos 20 años

Laura Milena Serrano Gómez; Paula Chávez Collazos; Rubén Pampin Sánchez; David Carballo Beltrán; Almudena Fernández González; Noelia Andrés Hernández; Dianis Escorcio Faria; Rubén Fernández Álvarez; Pablo Chamorro Chamorro; Adriana Hernando Megido; Lucía Sanchis Martínez; Cristina Canal Fernández; Juan Torres Varona; Beatriz Fernández Ordóñez; Christelle Castañón Fernández; Esther González García; Verónica Robles Marinas

Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón, Asturias

Introducción: La lenalidomida y la pomalidomida son fármacos inmunomoduladores (IMiD) que se han convertido en

una terapia clave en pacientes con mieloma múltiple (MM), síndrome mielodisplásico con delección del 5q (SMD), linfoma de células del manto (LCM) y linfoma folicular (LF). Sin embargo, su uso se asocia con un riesgo trombótico incrementado. En general, la incidencia de eventos trombóticos oscila entre el 10 % y el 20 %. No obstante, puede variar según diferentes factores, como la dosis, la duración del tratamiento y la presencia de otros factores de riesgo trombótico. Se ha observado que el uso de IMiDs está asociado con un aumento en el riesgo trombótico en comparación con pacientes que no reciben este fármaco, ya que pueden alterar la función plaquetaria y aumentar la coagulabilidad. Los eventos trombóticos más comunes incluyen trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). Es esencial realizar una monitorización estrecha y tomar medidas preventivas adecuadas, para minimizar el riesgo de eventos trombóticos.

Objetivo: Describir nuestra experiencia en vida real de pacientes que estando bajo tratamiento con lenalidomida o pomalidomida, según las indicaciones aprobadas en ficha técnica, han sufrido algún evento trombótico durante su uso.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes de nuestro Centro que hayan iniciado tratamiento con lenalidomida/pomalidomida (en las indicaciones aprobadas en ficha técnica) desde enero de 2003 hasta enero de 2023. Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas y de respuesta. Los datos continuos se expresaron como media y mediana. Las variables categóricas como frecuencias y porcentajes (*n*, %). Todos los datos fueron tratados con la máxima confidencialidad según la legislación vigente.

Resultados: Se incluyeron 217 pacientes que habían recibido algún esquema basado en lenalidomida/pomalidomida, según las indicaciones terapéuticas aprobadas en ficha técnica): a) MM como tratamiento de mantenimiento posterior a un trasplante autólogo o en terapia combinada en pacientes sin tratamiento previo, no candidatos a trasplante o aquellos que habían recibido al menos un tratamiento previo; b) SMD de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una delección 5q aislada en monoterapia; c) LCM en recaída o refractario en monoterapia; y d) LF en combinación con rituximab, en pacientes que habían recibido un tratamiento previo. De los pacientes que se encontraban con lenalidomida el 8,9 % presentaron algún evento trombótico como TVP en extremidades inferiores (35,3 %); EP (29,4 %); IAM (23,5 %) e Ictus isquémico (23,5 %) y de los pacientes que habían recibido pomalidomida, el 11,1 % cursaron con EP (66,7 %) o TVP (33,3 %). El 96 % de los pacientes se instauró previamente terapia antiagregante y/o anticoagulante. El 4 % restante cursaban con trombocitopenia grado 3-4 por lo cual no se inició. El 14,2 % cursaban con otros factores de riesgo trombótico. La duración del tratamiento con lenalidomida y pomalidomida fue de una mediana de 30 y 40 meses respectivamente.

Conclusiones: Los IMiDs son agentes terapéuticos altamente eficaces en el tratamiento de múltiples neoplasias hematológicas. Sin embargo, se ha asociado con un mayor riesgo trombótico, el cual varía según diferentes factores, como la dosis, la duración del tratamiento, la presencia de otros factores de riesgo trombótico y la propia enfermedad. El mecanismo exacto por el cual aumentan el riesgo trombótico aún no se comprende completa-

mente, pero se han propuesto varias teorías. Se cree que pueden influir en diferentes componentes del sistema de coagulación, lo que resulta en un estado de hipercoagulabilidad: a) aumenta la agregación plaquetaria y la activación de las plaquetas, lo que contribuye a la formación de trombos; b) afecta la función endotelial, perturbando la integridad vascular; y c) desequilibra la modulación del sistema de la coagulación y la fibrinólisis. Esto nos plantea la necesidad de realizar una monitorización metódica y optar por medidas preventivas tempranas, las cuales son esenciales para mitigar este riesgo y garantizar la seguridad de los pacientes durante el tratamiento.

PO-549. Eventos trombóticos en pacientes con trombocitopenia inmune y uso de agonistas de la trombopoyetina. Experiencia de un centro

Natalia Acedo Domínguez; Luis Manuel González-Rodríguez; Carolina Sánchez Gómez; María José López de la Osa Velacoracho; José Manuel Estévez López; María Fernández López; Blanca Vegas Villalmanzo; Adrián Alegre Amor

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción: La PTI tiene un riesgo inherente a la enfermedad de eventos trombóticos, tanto arteriales como venosos. Los AR-TPO parecen aumentar más este riesgo. Es importante que los pacientes reconozcan los síntomas sugestivos de trombosis. La cifra de plaquetas, dosis del fármaco, autoinmunidad o alteraciones de la coagulación, se han propuesto como variables de riesgo independientes de las tradicionales.

Objetivo: Nuestro objetivo es evaluar los eventos trombóticos y factores de riesgo en pacientes con PTI en tratamiento con AR-TPO.

Métodos: Analizamos retrospectivamente 75 pacientes con PTI que recibieron AR-TPO en la última década en nuestro centro. Se han evaluado los eventos trombóticos y sus características durante el tratamiento con AR-TPO.

Resultados: 13 pacientes recibieron tratamiento con romiplostin, 54 eltrombopag y 8 ambos. Del total de pacientes, 7 (9,3 %) tuvieron al menos 1 evento trombótico durante el AR-TPO. Uno (4,7 %) de los 21 pacientes tratados con romiplostin y 6 (9,7 %) de los 62 tratados con eltrombopag presentaron trombosis. Las características de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#) (ver página siguiente). La mediana de edad al inicio de los AR-TPO es de 73 años (67-88), siendo la mayoría mujeres (57,1 %). Todos los pacientes presentan al menos un factor de riesgo cardiovascular. Un paciente tenía antecedente de trombosis. Se notificaron 11 eventos, con una mediana de 1 evento por paciente (1-3). 54,5 % fueron arteriales, 3 en sistema nervioso central, 2 a nivel pulmonar y 1 a nivel cardíaco. Las 5 trombosis venosas fueron en sistema venoso profundo de miembros inferiores ([Fig. 1](#), ver página siguiente). La mediana de tiempo de tratamiento en el momento del evento fue de 12 meses. Cinco eventos se produjeron en los primeros 7 meses de tratamiento, con una mediana de 1 línea de tratamiento previa al uso de

Paciente	Edad	Sexo	FRCV	AP trombóticos	FR trombóticos	ANAs
1	73	Mujer	HTA, DL. Exfumadora	No	FA	Positivo débil
2	88	Mujer	HTA	TVP	Cáncer mama, FA	Positivo débil
3	84	Hombre	DM	No	No	Negativo
4	67	Hombre	Exfumador	No	No	Negativo
5	68	Mujer	Obesidad	No	FA	Negativo
6	72	Mujer	HTA, DL	No	No	Positivo
7	75	Hombre	HTA, DL. Exfumador	No	No	Negativo

HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; ANAs: anticuerpos antinucleares.

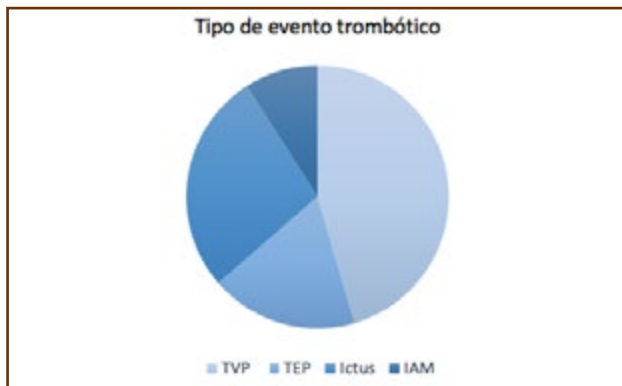


Fig. 1. Tipo de evento trombótico (TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; IAM: infarto agudo de miocardio).

AR-TPO. Dos eventos se produjeron en esplenectomizados. En 1 caso se habían administrado inmunoglobulinas recientemente por bache trombopénico. Dos trombosis se produjeron a pesar de anticoagulación con heparina. La mediana de plaquetas fue de 241.000 (40.000-417.000), y en un 36,4 % de los casos la cifra era superior a 250.000. La mediana de dosis de eltrombopag fue de 50 mg/día, 2 pacientes recibían dosis máxima de 75 mg/día. El paciente con romiplostin tuvo el evento con dosis de 6,5 ug/kg semanal. Ningún paciente en los que se realizó estudio de trombofilia tenía anticoagulante lúpico o SAF, con resto de estudio normal. 3 pacientes presentaban positividad de anticuerpos antinucleares. En la mayoría de casos se mantuvo el AR-TPO a pesar del evento. Se produjeron 2 nuevos eventos trombóticos al mantener el análogo. Otro caso tuvo lugar tras cambio de AR-TPO (Tabla 2).

Paciente	AR-TPO (dosis)	Localización (evento)	Tiempo de tratamiento (meses)	Cifra de plaquetas	Anticoagulación	Mantenimiento de análogo
1	Revolade (50 mg/semana)	Venoso (TVP)	1	241.000	No	No
	Romiplostin (6,5 ug/kg/semana)	Arterial (ictus)	76	231.000	Sí	Sí
2	Revolade (50 mg/día, 25 mg/L, X, V)	Arterial (TEP)	4	281.000	No	Sí
	Revolade (50 mg/día)	Venoso (TVP)	7	151.000	Sí	Sí
	Revolade (25 mg/4 días semana)	Arterial (ictus)	58	417.000	Sí	Sí
3	Revolade (25 mg/día)	Arterial (TEP)	54	40.000	No	Sí
4	Revolade (50 mg/día)	Venoso (TVP)	12	247.000	No	Sí
	Revolade (75 mg/día)	Venoso (TVP)	59	96.000	No	Sí
5	Revolade (25 mg/día)	Arterial (ictus)	48	255.000	No	Sí
6	Revolade (75 mg/día)	Venoso (TVP)	2	102.000	No	No
7	Revolade (50 mg/1 días semana)	Arterial (IAM)	1	355.000	No	Sí

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; IAM: infarto agudo de miocardio.

Conclusiones:

1. En la muestra descrita la mayoría de pacientes presentaban FRCV. Los eventos trombóticos se pueden producir con cifras de plaquetas bajas y con dosis intermedias de AR-TPO. Ningún paciente tenía alteraciones en el estudio de trombofilia. Los ANAs fueron negativos en la mayoría de casos.
2. Consideramos necesarios más estudios para definir estas variables como factores de riesgo independiente de trombosis en pacientes con PTI y AR-TPO.

Bibliografía recomendada:

1. Lozano ML, Mingot-Castellano ME, Perera MM, Jarque I, Campos-Álvarez RM, González-López TJ, et al. Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia. *Sci Rep* 2019;9(1):16680.
2. Rodeghiero F. ITP and thrombosis: an intriguing association. *Blood Adv* 2017;1(24):2280.

PO-550. La trombosis venosa superficial en un hospital comarcal en los últimos 10 años

R. Becerra Amor¹; I. Portal López¹; G. de la Red Bellvís¹; M. Maroto Hernando²; F. Rossi¹; V. Villalba Munera³; M. Mandis¹; L. Zhang¹; D. C. Quiroga Parada¹; M. Morgades de la Fe³; J. M. Sancho Cía³

¹Fundació Hospital de L'EsperiSant. Santa Coloma de Gramenet, Barcelona.

²Servicio de Farmacia. Fundació Hospital de L'EsperiSant. Santa Coloma de Gramenet, Barcelona. ³ICO-Hospital Germans Trias i Pujol-Josep Carreras Leukemia Research Institute. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

Introducción: La trombosis venosa superficial (TVS) es una enfermedad clásicamente considerada benigna. No obstante, es relevante dentro de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), con complicaciones potencialmente graves.

Objetivo: Describir las características de los pacientes con TVS, y analizar las diferencias entre ellos.

Método: Estudio descriptivo y retrospectivo, de pacientes diagnosticados de TVS en nuestro hospital en los últimos 10 años. Se recogieron datos clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Análisis mediante SPSS.

Resultados: Se identificaron un total de 75 pacientes, con una mediana de edad de 58 años [extremos 27-101], 42 (56 %) eran mujeres. La mediana del IMC fue de 28,2 kg/m² [18,7-52,3], un 23 % eran fumadores, 39 (52 %) tenían un diagnóstico previo de varices y 30 (40 %) de insuficiencia venosa crónica. En el 79 % se confirmó el diagnóstico por ecografía doppler, y en el resto el diagnóstico fue clínico. Diez (13 %) tenían un proceso neoplásico activo, de los que 6 estaban en tratamiento antineoplásico. Entre los factores de riesgo destacaba la inmovilización prolongada en el 11 % de los casos, la cirugía reciente en el 7 % y viajes prolongados en 1 caso. La clínica predominante fue el dolor (75 %), edema (61 %), cordón venoso (41 %), eritema (39 %), calor local (31 %)

y fiebre (15 %). La mediana del Dímero-D fue de 1284 mg/dL [181-15290]. Un 84 % de las TVS se localizaban en extremidades inferiores (EEII) y un 16 % en extremidades superiores (EESS). Las venas trombosadas más frecuentes fueron: vena safena interna (30 %), venas varicosas (18 %), vena cefálica (11 %) y vena safena externa (9 %). El 19 % de los pacientes presentó una TVP concomitante y el 5 % un TEP; 26 casos (34 %) presentaron TVS de repetición, todas en EEII. Se realizaron 40 estudios de trombofilia, siendo las alteraciones más frecuentes la mutación del gen de la protrombina (2 heterocigotos, 1 homocigoto) y del gen del Factor V Leiden (2 heterocigotos y 1 homocigoto). Se detectaron anticuerpos antifosfolípido en 3 casos. Al comparar aquellos pacientes con TVP/TEP concomitante con los que no, el cordón palpable y el dolor eran significativamente más frecuentes [41 % vs 85 %; $p = 0.001$]. Los pacientes con TVP/TEP concomitante se relacionaban en mayor frecuencia con las TVS de EEII, especialmente a nivel supracondíleo [71 % vs 36 %; $p = 0.012$]. El 83 % de las TVS de EESS estuvieron en relación con un catéter venoso, y en un 58 % con infección de piel y partes blandas. La presencia de venas varicosas era más frecuente en la TVS en EEII que en EESS [59 % vs 17 %; $p = 0.008$]. La mayoría de los pacientes (52 %) fueron tratados con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas, AINES 22 %, antivitamina K 16 %, HBPM a dosis intermedias 16 %, HBPM a dosis profilácticas 5 %, Fondaparinux 7 %, ACOD 3 %, y medias elásticas 29 %.

Conclusiones:

1. En este estudio, el factor de riesgo más importante para TVS fue la presencia de venas varicosas.
2. La localización más frecuente fue en EEII, y en la vena safena interna.
3. La TVS de EEII se asocia con TVP/TEP concomitante, y venas varicosas, y con TVS de repetición.
4. La TVS de EESS se asocia con presencia de catéter e infección de piel y partes blandas.
5. Hay un porcentaje importante de TVP/TEP concomitante y TVS de repetición.
6. La trombofilia más frecuente fue la mutación del gen de la protrombina y del Factor V Leiden.
7. Existe variabilidad en el tratamiento, siendo más frecuente la HBPM a dosis terapéutica.

PO-551. Profundizando en la trombosis venosa cerebral

Rocío Pérez Alonso; Sonia Herrero Martín; Beatriz Álvarez Padilla; Marta Mora Argumanez; María Irene Nuevo López; Ángela Gil Pérez; Helga Guillén García; Alejandro Vázquez Ramo; Ana Belén Santos Montero; Nuria Golbano López; Berta Mercedes Michael Fernández; Dolores Morales Sanz; Dolores Subira Pérez; Laura Moreno Navarro; Dunia de Miguel Llorente
Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Introducción: La trombosis venosa cerebral (TVC) es una patología cerebrovascular poco común pero potencialmente gra-

ve. La TVC afecta principalmente a adultos jóvenes, aunque puede presentarse a cualquier edad. Los factores de riesgo asociados incluyen trastornos de la coagulación, uso de anticonceptivos hormonales, embarazo e infecciones entre otros. El diagnóstico de TVC puede ser un desafío debido a su amplio espectro de manifestaciones clínicas. Sin embargo, avances en técnicas de neuroimagen han mejorado significativamente la detección temprana y la localización precisa de los trombos venosos. En cuanto al tratamiento, la anticoagulación es el pilar fundamental, aunque el enfoque preciso depende de la gravedad de la enfermedad y los factores de riesgo individuales. La duración de la terapia varía según las características clínicas de cada paciente.

Objetivos: Describir las características etiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de un grupo de pacientes con diagnóstico de TVC en nuestro centro.

Material y métodos: Se describe de manera retrospectiva las características de los pacientes diagnosticados de TVC que han recibido seguimiento en la consulta de coagulación en los últimos ocho años en nuestro centro. Los datos de los pacientes se recogieron a través de la historia clínica hospitalaria.

Resultados: Se dispone de una serie de 24 casos, siendo la mayoría mujeres (70,83 %) con una mediana de edad de 43 años (rango desde recién nacido hasta los 80 años). Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron la cefalea (58,3 %) y las crisis epilépticas (29,1 %). En cuanto a la etiología; se encontraron causas de trombofilia genética en el 37,5 % de los casos, siendo la hiperhomocistinemia plasmática la más frecuente (16,6 %). En el 41 % de las mujeres, la TVC se relacionó con la toma de anticonceptivos orales y en el 18 % con el embarazo o el puerperio. Los casos restantes se asociaron con infecciones contiguas (3), traumatismo craneoencefálico grave (2), neoplasia activa (1), enfermedad sistémica (2) y vacuna contra el SARS-CoV-2 (1). En el 96 % de los casos el tratamiento en la fase aguda se realizó con heparina parenteral, en el 12,5 % se requirió tratamiento quirúrgico y en el 50 % de los casos se asoció además tratamiento anticonvulsivo. El 50 % fue tratado con terapia antitrombótica durante 3-8 meses, el 20,8 % durante un año y un 29,2 % de los pacientes requirieron anticoagulación indefinida debido a la existencia de una condición trombogénica permanente. En el 12,5 % se utilizaron anticoagulantes orales de acción directa en el mantenimiento (Tabla 1; Fig. 1).

Tabla 1.	
Etiología	Porcentaje (0-100%)
Trombofilia	37,5%
Hiperhomocistinemia	16,6%
Gen de la protrombina G20210A	4,16%
Mutación proteína C	4,16%
Factor V Leiden	8,33%
Anticoagulante lúpico	4,16%
Anticonceptivos combinados	29,16%

Continúa en la columna siguiente

Tabla 1 (Cont.).	
Etiología	Porcentaje (0-100%)
Embarazo o puerperio	12,5%
Enfermedad infecciosa contigua	12,5%
Traumatismo craneoencefálico	8,33%
Enfermedad sistémica	8,33%
Neoplasia activa	4,16%
Vacunación covid	4,16%
Factores predisponentes	Porcentaje (0-100%)
Tabaquismo	25%
Obesidad	12,5%



Fig. 1.

Conclusión: La TVC es una causa rara pero importante de accidente cerebrovascular en adultos jóvenes. La TVC no es fácil de diagnosticar, en parte por su relativa rareza, sus múltiples y variadas manifestaciones clínicas y la difícil interpretación de las pruebas de imagen. Debemos tenerlo presente para evitar retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

PO-552. Alteraciones protrombóticas en trombosis venosas de localización atípica

G. del Campo Balguerías; A. Mora Casado; S. Asenjo Martín; P. Estival Monteliú; H. M. Gulino; S. Escribano Serrat; A. F. Melo Arias; J. Cucharero Martín; P. Ortiz Cañas; I. Hervás González; C. Silva Iturralde; I. Sanguino Aranda; G. Camarero Haro; P. Berigüete Mora; C. Benavente Cuesta

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: Entre las trombosis venosas profundas (TVP) de localización atípica, se describen la trombosis de miembros superiores, la trombosis de senos venosos cerebrales, las trombosis portales, las esplénicas y las de la vena central de la retina. En su etiopatogenia participan diferentes mecanismos, y en ocasiones se identifica una causa subyacente (catéteres, neoplasias localmente próximas, infecciones complicadas y otros estados proinflamatorios). Sin embargo, otras veces no es posible identificar un desencadenante. Por todo ello es importante realizar un estudio de trombofilia, sobre todo en el paciente joven, para conseguir identificar y manejar adecuadamente una posible patología subyacente.

Objetivo: Evaluar la presencia de alteraciones protrombóticas en una serie de 19 pacientes con trombosis de localización atípica y analizar las características clínicas principales de los mismos.

Métodos: Presentamos una serie de 19 casos de trombosis de localización atípica, identificadas y estudiadas en nuestro centro. A los 3-6 meses del diagnóstico se realizó estudio de trombofilia con los siguientes parámetros: niveles de proteína C cromogénica, Proteína S Antigénica libre, Factor VIII coagulante, antitrombina cromogénica (ACL Top de IL, Werfen), mutaciones del gen de la protrombina y factor V de Leiden (Gene Xpert, Werfen), estudio de clon HPN (Citómetro Facs Cantó II, BD) y mutaciones en JAK2 (PCR en tiempo real, ABI 7500, Fast Thermo-Fisher) para descartar SMPc. Se recogieron las variables principales relacionadas con edad, sexo, causa precipitante de la trombosis (provocada o no provocada), y tipo de alteración protrombótica identificada. Se ha realizado un análisis descriptivo de los datos, presentados en las [tablas 1 y 2](#).

Tabla 1. Trombosis de localización atípica

TROMBOSIS DE LOCALIZACIÓN ATÍPICA									
Localización	<55 a				>55 a				Total (% sobre n =19)
	Provocada		No Provocada		Provocada		No Provocada		
	Con alteraciones protrombóticas	Sin alteraciones protrombóticas	Con alteraciones protrombóticas	Sin alteraciones protrombóticas	Con alteraciones protrombóticas	Sin alteraciones protrombóticas	Con alteraciones protrombóticas	Sin alteraciones protrombóticas	
Senos venosos cerebrales	2		1				1		4 (21,05 %)
Vena/arteria renal			1						1 (5,26 %)
Venas esplénicas	1		1						2 (10,53 %)
Venas ováricas	1								1 (5,26 %)
Venas portales		2	1		1	4	1		9 (47,37 %)
Vena/arteria central de la retina			1					1	2 (10,53 %)
Total (% sobre n =19)	4 (21,05 %)	2 (10,53 %)	5 (26,32 %)	0,00	1 (5,26 %)	4 (21,05 %)	2 (10,53 %)	1 (5,26 %)	

Tabla de contingencia que establece la frecuencia de trombosis de localización atípica en función de la edad, la presencia o no de alteraciones protrombóticas y el estado de causalidad objetiva por otros motivos (provocada) o no (no provocada). En la última celda de cada columna se indican los eventos de trombosis de localización inusual, expresando el % sobre el total de la serie entre paréntesis. En la última celda de cada fila se indican el número total de trombosis objetivadas por localización, también con la frecuencia sobre el total de la serie entre paréntesis.

Tabla 2. Resumen de las variables descriptivas y sus frecuencias en la serie

PORCENTAJES DE VARIABLES DESCRIPTIVAS EN LA POBLACIÓN				ALTERACIONES PROTROMBÓTICAS OBJETIVADAS		
Variable		n	%	ALTERACIÓN	n	%
Sexo	Hombres	8	42,11	Factor V de Leiden heterocigoto	1	7,69
	Mujeres	11	57,89	Mutación del gen de la protrombina heterocigoto	2	15,38
Edad	<55 a	11	57,89	Factor VIII >200 %	5	38,46
	>55 a	8	42,11	Déficit proteína C	1	7,69
Causa de la trombosis	Provocada	11	57,89	Déficit proteína S	1	7,69
	No provocada	8	42,11	Déficit antitrombina	2	15,38
Alteración protrombótica	Sí	12	63,16	AL	1	7,69
	No	7	36,84			

En la primera tabla se recogen los datos sobre edad, sexo, causa de la trombosis y presencia o no de trombofilia, y en la segunda se recogen los datos sobre el tipo de alteración protrombótica objetivada en aquellos pacientes que la presentaban (hay 13 alteraciones protrombóticas objetivadas pero solo 12 pacientes portadores de las mismas. Esto es debido a que uno de los pacientes presentaba a la vez dos tipos de alteración).

Resultados: De los 19 pacientes estudiados, 12 (el 63 %) presentaron alguna alteración protrombótica en el estudio post-trombosis. De estos, 9 pacientes tenían menos de 55 años en el momento de la trombosis, mientras que sólo 3 eran mayores de esta edad. Once (58 %) de los 19 eventos trombóticos fueron provocados, y a pesar de ello se encontraron alteraciones protrombóticas en 5 pacientes (4 en menores de 55 años y 1 en mayores de esta edad). El perfil de trombosis más repetido según las variables estudiadas fue el de paciente menor de 55 años con trombosis no provocada y alteración protrombótica objetivada a los 6 meses. La localización de trombosis más frecuente fue la portal, seguida por la de senos venosos cerebrales. La alteración protrombótica objetivada más frecuente fue la presencia de factor VIII > 200 %.

Conclusiones:

1. Según los datos obtenidos y en consonancia con la literatura, parece haber una relación entre la trombosis de localización atípica y la presencia de alteraciones protrombóticas, especialmente en aquellas no provocadas y en pacientes jóvenes. La alteración más frecuente, el aumento de niveles de FVIII, si bien no está considerada como una trombofilia como tal, podría relacionarse con primeros episodios de trombosis, y se ha demostrado su influencia en los episodios de retrombosis.
2. Existe un porcentaje nada desdeñable de trombosis de localización atípica en los que se identifica una causa desencadenante. Además, es mucho más frecuente encontrar alteraciones protrombóticas en pacientes jóvenes, lo que confirma el debut temprano de estas alteraciones.
3. Debido a su amplia heterogeneidad, son necesarios más estudios para poder discriminar los pacientes candidatos a realizar un estudio de trombofilia en los casos de trombosis de localización atípica.

PO-553. Trombofilia asociada a serpina A10 Arg67Stop: análisis clínico de una serie de 18 pacientes

Nuria Bermejo Vega; Verónica Casado Cabanillas; José María González Valero; Ana María Valderrama Rosa; Luz Gema Román Molano; Víctor Higuero Saavedra; Karla Susana Calzadilla Román; Diana Carolina Patiño Culma

Hospital San Pedro de Alcántara. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres

Introducción: El Inhibidor de la proteína Z dependiente de proteasas (ZPI) es una serpina que inhibe la actividad de los factores Xa y XIa en presencia de Proteína Z, calcio y fosfolípidos. El polimorfismo Arg67Stop en el gen de ZPI parece relacionarse con una deficiencia de este inhibidor que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica Venosa (ETV). Las características clínicas, tipo de trombosis y factores de predisposición relacionados con el desarrollo de ETV en portadores de esta trombofilia, aún no están bien establecidos.

Objetivos: Describir el perfil trombótico observado en una cohorte prospectiva de pacientes portadores heterocigotos de Serpina A10 Arg67Stop.

Métodos: En 18 pacientes derivados a nuestro centro entre enero de 2021 y abril de 2023 para estudio de trombofilia (13 casos con antecedentes de trombosis y/o infertilidad, y 5 pacientes asintomáticos derivados para estudio familiar) se identificó el polimorfismo Serpina A10 Arg67Stop en heterocigosis. La extracción de ADN se realizó en muestras obtenidas en EDTA, utilizando el Mini Kit QIAamp DNA Blood de acuerdo con las instrucciones del fabricante (QIAGEN). La PCR se realizó con el kit ThromboInCode (GenInCode) en un termociclador de BioRad según las especificaciones del fabricante.

Resultados: Las características clínicas generales de nuestros pacientes, el tipo de trombosis y los factores de predisposición relacionados con el desarrollo de ETV en esta trombofilia, se recogen en la [tabla 1](#) (ver página siguiente).

Conclusiones: En nuestra experiencia, el tipo de ETV observada en portadores heterocigotos de Serpina A10 Arg67Stop es grave: TVP proximal recurrente bajo anticoagulación en extremidades inferiores y/o TEP aislado; la edad superior a 45 años y la presencia de factores de riesgo cardiovascular parecen favorecer al desarrollo de ETV en estos pacientes, no así la coexistencia de FV Leiden. Son necesarios nuevos estudios con mayor número de pacientes para confirmar estos hallazgos y poder caracterizar adecuadamente el perfil trombótico de esta trombofilia.

PO-554. Evaluación de la generación de trombina en mujeres infértiles con estudio de trombofilia normal

Celia Martínez Vázquez; Guzmán López de Hontanar Torres; Isabel Gutiérrez Jomarrón; María Menor Gómez; Belén Paramio Coiradas; Pedro Rodríguez Barquero; José María Aspa Cilleruelo; Elena Magro Mazo; Elena Flores Ballester; Galina Motornaya Morozova; Carlota Portocarrero de las Heras Pérez; Julio García Suárez

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: Una de las causas de infertilidad en mujeres es el fallo de implantación embrionaria por microtrombos en la circulación uteroplacentaria. El estudio estandarizado de trombofilia (ET) como cribado de infertilidad está en discusión, por su falta de capacidad predictiva. El Test de generación de trombina (TGT) podría ser una herramienta útil. No hay evidencia de su uso en mujeres con infertilidad.

Objetivo: Comparar la generación de trombina en una cohorte de mujeres infértiles con un grupo control con gestación término.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, unicéntrico de casos y controles. Se analizó una población de 7 mujeres valoradas en consulta de patología reproductiva entre 2017 y 2022 por infertilidad de etiología no filiada. Se descartó: causa obstétrica, patología materna, azoospermia paterna y alteración de cariotipo de ambos progenitores. El ET no mostró alteraciones. Se analizaron variables demográficas, antecedentes personales y familiares de riesgo trombótico. Se realizó TGT y se compararon los resultados con un grupo control de 7 mujeres de 28 y 39 años, sin antecedentes personales ni familiares de trombosis con una gestación a

Tabla 1. Características clínicas y perfil trombotico de 18 pacientes portadores de serpina A10 Arg67Stop	
Hombre/mujer, n	9/9
Mediana de edad del primer episodio trombotico (rango), años	48 (22-82)
Trombosis venosa, n (%)	9 (50%)
Tipo de trombosis venosa n (%)	
TVP en extremidades inferiores	3 (16,6%)
TEP aislada	3 (16,6%)
TVP de localización atípica	1 (5,5%)
Trombosis venosa superficial	2 (13,3%)
ETV no provocada, n (% TVP/TEP)	5 (71,4%)
ETV recurrente, n (% TVP/TEP)	3 (42,8%)
Otras condiciones clínicas relacionadas con estudio de trombofilia	
Trombosis arterial, n (%)	3 (16,6%)
Abortos, n (% mujeres)	2 (22,2% mujeres)
Estudio familiar sin antecedentes personales tromboticos (%)	5 (27,7%)
Otras trombofilias hereditarias, n (% trombosis venosa)	6 (33,3%)
Historia trombotica familiar, n	12 (66,66%)
Factores de riesgo trombotico adquiridos, n (% trombosis venosa)	12 (66,66%)
Obesidad	5 (55,5% trombosis venosa)
Tabaquismo	2 (22,2% trombosis venosa)
HTA	5 (55,5% trombosis venosa)
Dislipemia	5 (55,5% trombosis venosa)
Diabetes Mellitus	4 (44,4% trombosis venosa)
ACHO	2 (22,2% trombosis venosa)
Neoplasia activa	1 (11,1% trombosis venosa)
Infección	2 (22,2% trombosis venosa)

TP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HTA: hipertensión; ACHO: anticonceptivos combinados hormonales orales.

término. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el paquete IBM SPSS Statistics v. 26.0. Las variables cuantitativas se expresan mediante variables de tendencia central, mediana y rango intercuartílico, se utilizó la prueba U Mann-Whitney para dos muestras independientes. No existe conflicto de interés de los autores.

Resultados: Se analizó una cohorte de 7 mujeres, la mediana de edad fue de 34 (32-35) años, la primera consulta en reproducción fue a los 27(24-30) años, con una mediana de tiempo desde inicio de deseo gestacional hasta la valoración de 25 (9-61) meses. Se evaluaron factores de riesgo trombotico: un 42,85 % ($n = 3$) eran fumadoras, todas ellas tenían peso normal (según valores de la OMS) con una mediana de índice de masa corporal (IMC) de 22 (21-24) kg/m², sin historia de diabetes mellitus, hipertensión ni antecedentes familiares de trombosis. Un 42,5 % ($n = 3$) habían presentado abortos previos, con un 14,28 ($n = 1$) más de 3 abortos de repetición. Los ETC se muestran en [tabla 1](#). Se compararon los resultados del TGT con el grupo control ([Tabla 2](#); [Fig. 1](#), ver página siguiente).

Conclusiones: Se presenta el primer estudio de generación de trombina en población infértil, no se han hallado estudios similares en la literatura. Los casos presentaron una tendencia a una menor generación de trombina con un menor *Peak Height* y un menor *Endogenous thrombin potential*, no obstante las diferencias no fueron significativas. Se requieren más estudios en

Tabla 1. Estudio clásico de trombofilia	
Estudio (rango de normalidad), unidades	Mediana
TP (11-17) s	14,1 (12,5-14,2)
APTT (23,5-35) s	29,5 (26,6-30,50)
Fibrinógeno (150-400) mg/dl	280 (235-316)
TT (14-21) s	17 (16,5-17,3)
FVIII (60-150) %	177 (83,7-146,7)
FXII (60-150) %	119 (93,7-143)
Proteína C actividad (70-130) %	119 (111,2-133)
Proteína S actividad (55-123) %	85 (72,75-101,5)
Antitrombina III actividad 98 (80-120) %	112,5 (107-114)
Anticoagulante lúpico	Negativo
Ac. Anticardiolipina IgG	Negativo
Ac. Anticardiolipina IgM	Negativo
FV Leiden	Negativo
Gen protombina (PTH 20210)	Negativo

TP: tiempo de protrombina; APTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; TT: tiempo de trombina; FVIII: factor VIII; FXII: factor XII.

Tabla 2. Comparación de parámetros de TGT entre casos y controles

	Lag time (min)	Peak height (nM)	Time to peak (min)	Endogenous thrombin potential (nM.min)	Velocity index (nM/min)	Time to tail (min)
Casos (n = 7)	2,6 (2,45-2,99)	219,8 (157,5-226,9)	5,51 (5,10-6,32)	1265 (1199-1449)	109,7 (62,73-113,8)	19 (17,21-23,10)
Controles (n = 7)	2,42 (2,28-2,86)	254,5(189,6-354,9)	4,77 (4,34-5,86)	1515 (1231-1814)	151,6 (100,9-241,1)	17,67 (16,26-21,04)
p^1	$p = 0,318$	$p = 0,073$	$p = 0,128$	$p = 0,165$	$p = 0,097$	$p = 0,318$

Lag time: tiempo hasta que se inicia la generación de trombina; Peak height: concentración máxima de trombina; Time to peak: tiempo en alcanzar la concentración máxima de trombina; Endogenous thrombin potential: área bajo la curva en el trombograma. Se denomina potencial endógeno de trombina; Time to peak; tiempo en alcanzar la concentración máxima de trombina; Time to tail: tiempo necesario para que la generación de trombina finalice. ¹El nivel de significación es de 0,05.

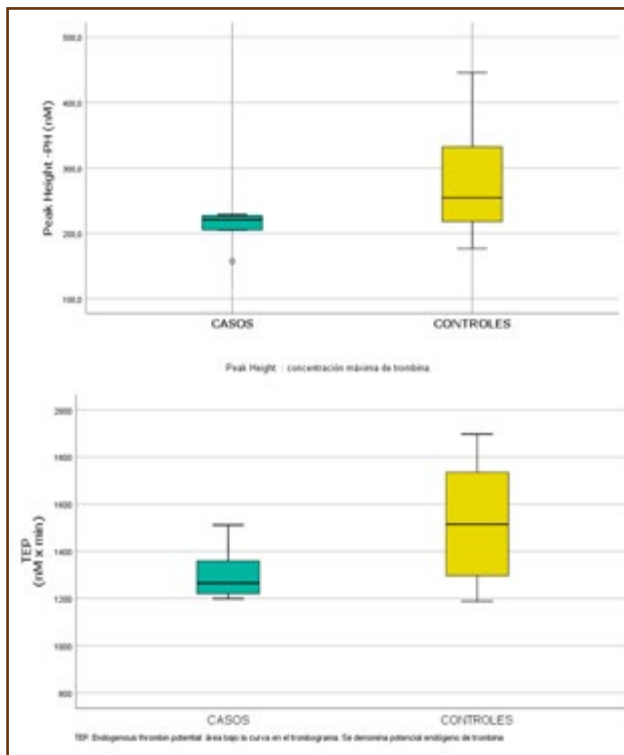


Fig. 1. Comparación de *peak-height* casos y controles (TEP: endogenous thrombin potential: área bajo la curva en el trombograma. Se denomina potencial endógeno de trombina).

esta dirección con un tamaño muestral mayor para aumentar la potencia estadística.

PO-555. ¿Se debe hacer tromboprofilaxis en todas las gestantes con trombofilia? Resultados de un protocolo multidisciplinar

P. Gili Herreros; I. Gutiérrez Jomarrón; M. Argüello Marina; B. Paramio Coiradas; E. Flores Ballester; L. Castilla García; J. M.

Aspa Cilleruelo; C. Martínez Vázquez; P. Rodríguez Barquero; G. López de Hontanar Torres; G. Motornaya Morozova; M. Menor Gómez; C. Portocarrero de las Heras Pérez; J. García Suárez

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: Las trombofilias hereditarias (FV Leyden, Gen 20210A de la protrombina, déficit de antitrombina III, déficit de Proteína C y S) son mutaciones genéticas que aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. Durante el embarazo se produce un estado fisiológico de hipercoagulabilidad que se ve potenciado ante la presencia de una trombofilia. Actualmente existe una gran heterogeneidad en las guías de práctica clínica en cuanto al uso de terapia anticoagulante profiláctica en este contexto, por ello el Hospital Príncipe de Asturias implantó en el año 2020 un protocolo multidisciplinar para homogeneizar su manejo.

Objetivos: Analizar la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa gestacional (ETEVG) y la tasa de recién nacido vivo (RNV) a término, tras 3 años de implantación del protocolo multidisciplinar.

Material y métodos: Estudio prospectivo, observacional, descriptivo y unicéntrico de pacientes gestantes con seguimiento en la consulta monográfica de coagulopatía y patología reproductiva de nuestro centro desde diciembre 2020 a mayo 2023. El manejo de las gestantes se realizó según el protocolo elaborado por los servicios de Hematología, Ginecología y Reproducción, aprobado por el Comité de Trombosis.

Resultados: Se incluyeron 26 gestantes con trombofilia conocida con una mediana de edad de 35 años (Rango Inter cuartílico (RIC) 32,3-36,8). El tiempo seguimiento fue de 30 semanas (RIC 15-40) desde el primer trimestre hasta finalizar el puerperio. Siete pacientes tenían antecedentes familiares de trombosis y 2 antecedentes personales de trombosis (provocada por anticonceptivos). El 53.8 % de las pacientes tuvieron al menos un aborto previo y de ellas el 85.7 % no recibió tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM). El 53.8 % de las gestantes tuvo al menos un RNV previo, recibiendo el 57.1 % tratamiento con HBPM durante todo el embarazo. Llama la atención que la trombofilia más frecuente en nuestra serie fue la mutación del gen de protrombina (30.8 %). El motivo más frecuente de estudio de trombofilia fue imposibilidad para lograr gestación en el 34.6 %

(9/26) (Tabla 1). El 34.6 % de las pacientes cumplió de manera estricta el protocolo (Tabla 2). Las causas de incumplimiento fueron: inicio de anticoagulación profiláctica temprana en el primer trimestre (debido a abortos previos) a pesar de mutación heterocigota (15/26) y tratamiento con HBPM tardío a partir de 2º trimestre estando indicado al inicio por estado homocigoto (2/26). No

Tabla 1. Características demográficas de la población			
Gestación y trombofilia (n = 26)			
Edad (mediana)	35 (RIC 32,3-36,8)		
AF ETEV*	26.9 % (7)		
AP ETEV**	7.7 % (2)		
Fumadora	7.7 % (2)		
Sobrepeso (IMC > 25)	15.4 % (4)		
Abortos previos	53.8 % (14)	Con HBPM: 14.3 % (2)	
		Sin HBPM: 85.7 % (12)	
Recién nacido vivo previo	53.8 % (14)	Con HBPM: 57.1 % (8)	
		Sin HBPM: 42.9 % (6)***	
Trombofilia conocida	Gen C46T FXII	26.9 % (7)	Homocigosis 42.9 % (3) Heterocigosis 57.1 % (4)
	FV Leyden	26.9 % (7)	Heterocigosis 100 % (7)
	Gen de la protrombina	30.8 % (8)	Heterocigosis 100 % (8)
	Déficit de PS	15.4 % (4)	Leve 100 % (4)
Motivo solicitud estudio trombofilia	Infertilidad	34.6 % (9/26)	
	AF ETEV	26.9 % (7/26)	
	AP ETEV	7.7 % (2/26)	
	MFA	7.7 % (2/26)	
	AF FV Leyden	11.53 % (3/26)	
Desconocido	11.53 % (3/26)		

RIC: rango intercuartílico; AF: antecedente familiar; AP: antecedente personal; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal; PS: proteína S; MFA: muerte fetal anteparto. *AF familiar de primer grado (3 pacientes), segundo grado (3 pacientes), tercer grado (1 paciente). **AP ETEV: dos pacientes con episodio de TVP proximal (femoral) provocada por anticoncepción hormonal. ***Solo 1 de las 6 pacientes tenía antecedentes familiares de ETEV de primer grado. Ninguna de las pacientes tenía AP de ETEV.

Tabla 2. Protocolo de gestantes con trombofilia genética

	1º Trimestre	2º Trimestre	3º Trimestre	Puerperio
FV Leiden, gen de la protrombina, gen C46T del FXII 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	HBPM
FV Leiden, gen de la protrombina o gen C46T del FXII homocigotos o dobles heterocigotos	HBPM	HBPM	HBPM	HBPM

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; PC: proteína C; PS: proteína S; AT-III: antitrombina III.
*HBPM SI ≥ 2 CRITERIOS: inmovilidad, varices, arteriopatía, preeclampsia, reproducción asistida, embarazo múltiple, fumadora, IMC > 30, edad > 35, FRCV, CIR, placenta previa, antecedentes familiares de 1º grado de trombosis.

se registraron ETEVG durante el embarazo y puerperio en ningún paciente. El 96.2 % (25/26) de las gestantes lograron embarazo a término con un RNV y en el 100 % de ellas se administró epidural a pesar de heparina profiláctica. Como eventos adversos se registraron: 1 muerte intraparto por periodo expulsivo prolongado y 1 aborto en primer trimestre en el grupo sin adherencia al protocolo. No se evidenciaron otros eventos secundarios hemorrágicos ni trombopenia.

Conclusión: Las gestantes con trombofilia que cumplieron el protocolo de seguimiento con uso de HBPM de manera individualizada, no presentaron complicaciones tromboembólicas y lograron un recién nacido vivo a término en todos los casos.

PO-556. Convergencia de mutaciones asociadas al déficit de antitrombina III en la misma familia

Belén Dopazo Robelo; Juliana Moutinho; María Luz Dobao

Centro Hospitalar Póvoa de Varzim-Vila do Conde. Portugal

Introducción: El déficit de antitrombina III (AT), es un trastorno hereditario autosómico dominante, relativamente raro (0.02-0.17 % de la población europea) que se relaciona con un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica (ETE) (4 % de las familias con trombofilia hereditaria, 0.5-4.9 % de los pacientes con diagnóstico inicial de ETE y 0.02 % de los individuos

sanos). Es causada por mutaciones en el gen SERPINC1. Los defectos genéticos más frecuentes son las mutaciones *missense*. El objetivo de este trabajo es presentar el caso de una familia, estudiada en el Centro Hospitalar Póvoa de Varzim-Vila do Conde, donde fueron identificadas varias mutaciones diferentes de este gen. Estudio familiar de paciente seguida en Consulta por historia de trombosis venosa (TV) utilizando el informe clínico digital Hospitalar (SClinico). El estudio trombótico fue realizado en el equipo STA Compact Max. El estudio genético fue realizado en el centro de referencia Instituto Nacional Saúde Ricardo Jorge.

Caso clínico: Paciente de sexo femenino, 59 años de edad, seguida por historia de TV poplíteas espontánea en 2017. Estudio de trombofilia hereditaria sin alteraciones y exclusión del Síndrome Antifosfolípido. *Estudio familiar con antecedentes de ETE:* 1 hijo con 1 episodio trombótico a los 30 años y posterior muerte súbita 1 año después y otro con antecedentes de tromboembolismo a los 40 años, asociada a un déficit de AT con posterior identificación de 2 variantes genéticas *missense* en el gene SERPINC1, en heterocigosis compuesta: c305a>T (p.Lys102Met) + c.886G>C (p.Ala296Pro). Realizado el estudio genético de la paciente, en el centro de referencia (Instituto Nacional Saúde Ricardo Jorge), se identificó una de estas mutaciones (c305a > T (p.Lys102Met)), por lo que se procedió al estudio del otro progenitor, siendo identificada la otra variante (c.886G>C (p.Ala296Pro)). La paciente aún tiene un tercer hijo sano, cuyo estudio de trombofilia fue también normal.

Discusión: El perfil del gen SERPINC1 es altamente heterogéneo y muy susceptible a las alteraciones, siendo que pequeños cambios en la secuencia de sus nucleótidos pueden causar alteraciones estructurales y funcionales severas que favorecen la trombosis. Algunos estudios muestran la existencia de una tasa de mutación importante en el gen SERPINC1, incluso con actividades de AT cerca del rango normal (75 %). La variante c.886G>C (p.Ala296Pro) fue identificada en varias familias y asociada a un riesgo aumentado de trombosis y al déficit de AT. La variante (c305a>T (p.Lys102Met) nunca fue descrita anteriormente, por lo que se desconoce el efecto en el fenotipo. La convergencia de estas 2 variantes, podrá tener un efecto acumulativo en el fenotipo de trombosis. La descripción de este caso se debe a la singularidad de la convergencia de 2 entidades poco frecuentes en el mismo individuo y pretende destacar la importancia de la utilización conjunta de test de laboratorio y genéticos en el diagnóstico fenotípico, especialmente en individuos con resultados no concordantes.

PO-557. Estudio del desarrollo y la implicación de las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) en las complicaciones vasculares en enfermedades de depósito lisosomal

Irene Serrano Gonzalo¹; Sonia Roca Esteve²; Carlos Lahoz Gil; Isidro Arévalo Vargas¹; Ralf Köhler³; Pilar Giraldo⁴

¹Grupo de Investigación de Enfermedad de Gaucher (GIIS-012). Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. Zaragoza. ²Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales (FEETEG). Zaragoza.

³Fundación Agencia Aragonesa para la Investigación y el Desarrollo (ARAID).

Zaragoza. ⁴Servicio de Hematología. Hospital QuirónSalud Zaragoza. Zaragoza

Introducción: Las complicaciones vasculares son frecuentes en algunas enfermedades de depósito lisosomal (EDL). En la enfermedad de Fabry (EF) se produce la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3), principalmente en el endotelio vascular. Este depósito es la principal causa de accidentes vasculares. La deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD) inducen anomalías lipídicas que contribuyen a aumentar las complicaciones cardiovasculares. Patrones hiperlipidémicos similares aparecen en la enfermedad por deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL-D), incluido el aumento de enzimas hepáticas inducido por depósitos de lípidos en el hígado. En la enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1), una de las principales complicaciones óseas se debe a la obstrucción vascular intraósea. Recientemente se ha descrito la importancia de las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) en la génesis de trombosis, entre otros factores. Las NETs son estructuras formadas por ADN liberado por neutrófilos y factores intracelulares, como proteínas e histonas. Uno de los factores que intervienen en la formación de las NETs son las especies reactivas de oxígeno (ROS), hecho que se ha publicado en la enfermedad de Fabry donde se ha observado una mayor generación de ROS debido al estrés oxidativo producido por el acúmulo de Gb3.

Objetivo: El objetivo de este proyecto es identificar perfiles de NETs en pacientes con EDL.

Material y métodos: 50 controles sanos (25 mujeres y 25 hombres), 22 pacientes con EF, 20 con ASMD, 20 con LAL-D y 40 con EG1 (20 con obstrucciones vasculares intraóseas y 20 sin ellas) se han incluido. Mediante inmunocuantificación se analizaron las concentraciones de Mieloperoxidasa (MPO), de Heterodímero S100A8/S100A9 (MRP) y de Elastasa de Neutrófilo (NE), y mediante fluorimetría se midieron las concentraciones de DNAsa y DNA libre circulante (cfDNA).

Resultados: Se incluyeron 10 varones y 12 mujeres con EF. La mediana de edad (Q1-Q3) fue de 43,0 (19,00-50,00) y 44,5 (33,50-58,00) años, respectivamente. Se observó un aumento significativo de la MRP y una disminución de la DNAsa en los pacientes de ambos sexos frente a los controles del mismo sexo. Se observó una disminución significativa de la MPO en las mujeres (pacientes frente a controles). En el grupo de pacientes varones con EF, el 40 % había sufrido un evento trombótico, pero no se observaron cambios significativos frente a los pacientes sin eventos.

Conclusiones: Las variaciones encontradas en el presente estudio se han asociado a una mayor formación de NETs. Actualmente, se está realizando el análisis en el resto de EDLs y ampliando el tamaño muestral en EF.

PO-558. Análisis descriptivo de serie de casos positivos en prueba de screening para trombopenia inducida por heparina y su relación con la trombosis

María Elena Cornejo Calvo; Ángela Martínez Hellín; Alba María Casado Prieto; Eva María Pérez Gutiérrez

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

Introducción: La Trombopenia Inducida por Heparina es un trastorno de origen inmunológico en el que se generan anticuerpos que reconocen los complejos Factor Plaquetario 4 – Heparina y en el que se induce una respuesta procoagulante. Su incidencia es baja (0.1-5 % expuestos a heparina), aunque probablemente esté infradiagnosticada. Aparece con mayor frecuencia en pacientes sometidos a cirugía cardíaca o vascular y en aquellos en contacto con heparina no fraccionada respecto a heparina de bajo peso molecular. La sospecha diagnóstica pretest se establece con score 4T intermedio y alto, realizando un screening (inmunoensayo de flujo lateral, IEFL) y, opcionalmente, una prueba de confirmación mediante ELISA.

Objetivo: Análisis descriptivo de pacientes a los que se les ha realizado IEFL en nuestro centro, recogiendo variables demográficas, clínicas y analíticas. El objetivo primario es establecer posible relación entre la presencia de trombosis en pacientes con IEFL positivo y en los pacientes con ELISA positivos y conocer si la edad influye en la positividad de IEFL.

Material y métodos: Se recogieron los datos de pacientes con IEFL solicitado de 2021 y 2022 en nuestro hospital. Se calcularon las frecuencias de variables demográficas, causas de solicitud de screening, trombosis y variables analíticas. Se aplicó la regresión logística en la relación edad-IEFL y el test exacto de Fisher para IEFL-trombosis y ELISA-trombosis.

Resultados: Se analizaron un total de 47 pacientes, cuyas variables demográficas y clínicas se recogen en la [tabla 1](#). No hay diferencias significativas en la muestra en relación al sexo. Las causas de solicitud en los pacientes con IEFL positivo fueron: trombosis (2), síndrome nefrótico (1), trombopenia postquirúrgica (2), ictus en FA (1) y fallo multiorgánico (1). Según los resultados de la [tabla 2.1](#), un 45.9 % de los pacientes con IEFL negativo presentaban score 4T de intermedio y alto riesgo; el 100 % de los pacientes con IEFL positivos pertenecían también a estos grupos de riesgo. Según los datos de la [tabla 2.2](#) (ver página siguiente), cabe destacar la baja proporción de ELISA solicitados (14); un 10 % de los IEFL negativos fueron positivos en ELISA ($n = 1$). El análisis por regresión logística obtiene resultado no significativo en la relación entre mayor edad y positividad de IEFL (coef 0.013, $p = 0.569$), OR 1.013 (IC 95 % 0.986 - 1.060). No hay relación estadísticamente significativa entre la presencia de trombosis y la positividad en IEFL (test exacto Fisher -0.067, p -valor = 0.549) ([Tabla 3.1](#), ver en página siguiente), que puede ser explicado por la menor trombogenicidad de las patologías por las que se pidió el screening en pacientes que salió negativo. No se ha encontrado relación significativa entre la presencia de trombosis y la positividad en ELISA (test exacto Fisher -0.143, p -valor = 0.688) ([Tabla 3.2](#), ver en página siguiente), posiblemente relacionado con el bajo tamaño muestral. Tampoco se advierte mayor proporción de éxitos en pacientes con IEFL positivo (test exacto Fisher 0.044, p -valor = 0.688) ([Tabla 3.3](#), ver en página siguiente).

Conclusiones: La TIH es una entidad poco frecuente; aunque en nuestra serie obtenemos un 17 % (8) de screening positivo, sólo una baja proporción (2) han sido confirmados mediante ELISA. Aunque no se haya alcanzado la significación estadística y no se ha confirmado la mayor presencia de trombosis en pacientes positivos, estos datos están probablemente relacionados con el bajo tamaño muestral. Parece recomendable confirmar el resul-

Tabla 1. Descripción de variables demográficas, analíticas y clínicas

Total pacientes		n = 47
Media edad (años)		70.5
Sexo (%)	Hombre	44.7
	Mujer	55.3
IEFL (%)	Negativo	78.7
	Positivo	17
	No consta	4.3
ELISA (%)	Negativo	23.4
	Positivo	6.4
	No realizado	70.2
Score 4T (%)	Bajo	46.8
	Intermedio	38.3
	Alto	14.9
Trombosis (%)	Sí	27.4
	No	72.3
Causa solicitud (%)	Infeccioso	36.2
	Enf. autoinmune	19.1
	Desconocida	8.5
	Trombopenia postquirúrgica	6.4
	Trombosis	6.4
	Enf. hematológica	4.3
	Otras	19.1
	Éxitos (%)	

Dentro de causa infecciosa: COVID (9), sepsis (5), VHE (1), *C. difficile* (1), otros (1). Enfermedad autoinmune: púrpura trombocitopénica inmune (6), púrpura trombocitopénica trombótica (1), otras (2). Otras causas: cirrosis hepática, trombosis por fibrilación auricular (FA), fallo multiorgánico, pseudotrombopenia EDTA, quimioterapia, síndrome nefrótico, trombocitopenia inmune asociada a la vacuna. Enfermedad hematológica: leucemia aguda mieloide, síndrome mielodisplásico. Localizaciones de las trombosis: TEP, TVP, IAM, ictus, senos venosos, asociada a catéter, neuritis óptica isquémica.

Tabla 2.1. Tabla de contingencia entre el resultado de IEFL y el score 4t (trombopenia, tiempo de exposición heparina-trombopenia, trombosis, otras causas de trombosis)

IEFL (n)	ELISA (n)		
	Positivo	Negativo	No realizado
Negativo	1	9	27
Positivo	2	0	6
No realizado	-	2	-

tado del screening (IEFL) con ELISA. Se requieren estudios con mayor tamaño muestral para aumentar la potencia estadística y poder alcanzar resultados significativos.

Tabla 2.2. Tabla de contingencia entre el resultado de IEFL y el resultado de ELISA

IEFL (n)	SCORE 4T (n)		
	Bajo	Intermedio	Alto
Negativo	20	14	3
Positivo	0	4	4
No realizado	2	-	-

Tabla 3.1. Tabla de contingencia entre el resultado de IEFL y la presencia de trombosis

IEFL (n)	TROMBOSIS (n)	
	SÍ	NO
Negativo	4	4
Positivo	7	30

Tabla 3.2. Tabla de contingencia entre el resultado de ELISA y la presencia de trombosis

ELISA (n)	TROMBOSIS (n)	
	SÍ	NO
Negativo	4	7
Positivo	1	2

Tabla 3.3. Tabla de contingencia entre el resultado de ELISA y la presencia de trombosis

IEFL (n)	ÉXITUS (n)	
	SÍ	NO
Negativo	2	35
Positivo	4	4

PO-559. Análisis descriptivo de una serie de casos de portadores homocigotos del polimorfismo 46C>T en el gen del factor XII

Verónica Casado Cabanillas; Nuria Bermejo Vega; Ana María Valderrama Rosa; Karla Susana Calzadilla Román; Diana Carolina Patiño Culma; Luz Gemma Román Molano; Ignacio Casas Avilés; Baldomero Javier Moriano Palacios; Víctor Higuero Saavedra; Sara Cáceres Hernández; Fátima Ibáñez

Espacio; María Josefa Arcos Carmona; Nazaret Ugalde Fernández; Fernando Carnicero González; María del Carmen Cabrera Silva; María Helena Bañas Llanos; Juan Miguel Bergua Burgués

Hospital San Pedro de Alcántara. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres

Introducción: La homocigosidad del polimorfismo 46C>T en el gen del factor XII (F12) ha sido identificada en diferentes estudios como factor de riesgo para desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETV), cardiopatía isquémica (CI) y accidente cerebrovascular isquémico (ACV), aunque no se conoce bien el mecanismo por el cual se produce. También suele asociarse con niveles bajos de factor XII en plasma, alrededor del 50 %. El tipo de evento tromboembólico producido, los factores predisponentes para su desarrollo y las características generales de los portadores homocigotos de este polimorfismo aún no están claramente establecidos.

Objetivo: Describir el perfil trombótico, las características clínicas y los posibles factores de riesgo asociados observados en una serie de 17 pacientes portadores homocigotos del polimorfismo 46C>T en el gen del F12.

Pacientes y método: Se analizó una serie de 17 pacientes remitidos a nuestro centro para estudio de trombofilia entre junio de 2021 y mayo de 2023 que se identificaron como portadores homocigotos del polimorfismo 46C>T en el gen del F12. De ellos, siete presentaron patología trombótica venosa, cuatro ictus isquémicos de etiología indeterminada, uno patología trombótica venosa y arterial; hubo tres casos asintomáticos remitidos para estudio familiar, uno por sospecha de ictus isquémico neonatal y uno por abortos de repetición. La extracción del ADN se realizó a partir de muestras obtenidas en EDTA, utilizando el QIamp DNA Blood Mini Kit teniendo en cuenta las especificaciones del fabricante (QIAGEN), y el genotipado de las muestras se realizó utilizando el kit ThrombolnCode (GenInCode) en un termociclador Bio-Rad de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Resultados: De los 17 pacientes analizados, el 47.06 % presentaron patología trombótica venosa: 25 % trombosis venosa profunda (TVP) (uno de ellos de repetición), 25 % tromboembolismo pulmonar (TEP) aislado, 12.5 % TEP junto con TVP distal, 12.5 % TEP junto con ACV y un 25 % tromboflebitis superficial (TFS). El 25 % de estas trombosis fueron provocadas y el 75 % espontáneas. El 35.29 % presentaron trombosis arterial de las cuales el 100 % fueron ACV. Seis de nuestros pacientes presentaban historia trombótica familiar y tres presentaron otras trombofilias hereditarias asociadas (ARG67STOP en gen de la serpina A1, FV Leiden y G20210A en el gen del F2). El 76.47 % de los pacientes presentaban factores de riesgo cardiovascular (FRCV) o adquiridos asociados. Las características de dichos pacientes, el tipo de clínica trombótica y factores de riesgo asociados en función de la clínica trombótica se recogen en las tablas 1 y 2 (ver página siguiente).

Conclusiones: En nuestra experiencia, el perfil trombótico observado en portadores homocigotos del polimorfismo 46C>T es mayoritariamente venoso: TVP de miembros inferiores y/o TEP. La edad media de presentación de los eventos trombóticos fue de 48.9 años.

Tabla 1. Características generales de los casos analizados, tipo de clínica trombotica y factores de riesgo relacionados	
Hombre/mujer, n	8/9
Media de edad del primer evento trombótico, años (rango)	48.9 (1 - 84)
Trombosis venosa, n (% del total de casos)	8 (47.06%)
Tipo de trombosis venosa según localización, n (% del total de trombosis venosas)	
TVP aislada	1 (12.5%)
TVP de repetición	1 (12.5%)
TEP aislado	2 (25%)
TEP + TVP	1 (12.5%)
TEP + ictus isquémico	1 (12.5%)
TFS	2 (25%)
Trombosis venosa provocada, n (% del total de trombosis venosas)	2 (25%)
Trombosis venosa espontánea, n (% del total de trombosis venosas)	6 (75%)
Trombosis arterial, n (% del total de casos)	6 (35.29%)
Tipo de trombosis arterial, n (% del total de trombosis arteriales)	
Ictus isquémico	6 (100%)
Infarto de miocardio	0 (0%)
Otros	0 (0%)
Abortos de repetición, n (% del total de mujeres)	1 (11.11%)
Asintomáticos (estudio de trombofilia hereditaria familiar), n (% del total de casos)	3 (17.65%)
Historia trombotica familiar, n (% del total de casos)	6 (35.29%)
Otras trombofilias hereditarias coexistentes, n (% del total de casos)	3 (17.65%)
FRCV y otros factores de riesgo trombótico adquiridos asociados, n (% del total de casos)	
Obesidad	6 (35.29%)
Tabaquismo	5 (29.41%)
Hipertensión arterial	5 (29.41%)
Dislipemia	10 (58.82%)
Diabetes mellitus	1 (5.88%)
Inmovilización	1 (5.88%)
Anticoncepción oral	1 (5.88%)

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; TFS: tromboflebitis superficial; FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 2. FRCV y otros factores de riesgo asociados según etiología del evento trombótico			
FRCV y otros factores de riesgo asociados	Trombosis venosa espontánea 6 (75% del total de trombosis venosas)	Trombosis venosa provocada 2 (25% del total de trombosis venosas)	Trombosis arterial 6 (35.29% del total de casos)
Obesidad	3 (50%)	1 (50%)	2 (33.33%)
Tabaquismo	3 (50%)	1 (50%)	2 (33.33%)
Hipertensión arterial	3 (50%)	0 (0%)	1 (16.66%)
Dislipemia	5 (83.33%)	0 (0%)	3 (50%)
Diabetes mellitus	1 (16.66%)	0 (0%)	0 (0%)
Inmovilización	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)
Anticoncepción oral	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)

La mayoría presentaban FRCV adquiridos, siendo la dislipemia y la obesidad los más frecuentes. Un 83.33 % de los pacientes con clínica trombotica venosa espontánea y un 50 % de los pacientes con ACV presentaban dislipemia como principal FRCV. Por tanto, parece que la dislipemia podría favorecer el riesgo de desarrollar eventos tromboticos en este perfil de pacientes. A diferencia de lo publicado en otros estudios realizados en población española, pero en consonancia con lo publicado en estudios realizados en población chilena, no hemos encontrado relación entre este polimorfismo y el desarrollo de CI, aunque sí hemos encontrado relación con el desarrollo de ACV. Se requieren estudios adicionales con un mayor número de pacientes para una mejor caracterización del perfil trombotico de los portadores de este polimorfismo.

PO-560. Alteración de la actividad fibrinolítica plasmática en trombofilia secundaria a factor V Leiden

David Rodríguez Cabezas¹; Paola Gómez Pulla²; Patricia Hidalgo Pizarro³; Pablo Bustamante⁴; Jaime Pereira Garcés⁵

¹Laboratorio de Trombosis y Hemostasia. Servicio de la Laboratorios Clínicos. Red de Salud UC-CHRISTUS. Departamento de Laboratorios Clínicos. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Chile. ²Hematología y Oncología Pediátrica. Pontificia Universidad Católica de Chile. Chile. ³Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Chile. ⁴Laboratorio de Trombosis y Hemostasia. Servicio de Laboratorios Clínicos. Red de Salud UC-CHRISTUS. Chile. ⁵Departamento de Hematología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Chile

Introducción: La portación de la variante patogénica (VP) c.1961G>A (Factor V Leiden [FVL]) es la causa hereditaria más común de trombofilia hereditaria. Esta VP provoca un cambio aminoacídico del factor V, en el sitio de acción para la proteína C activada, impidiendo su inactivación efectiva alterando la hemostasia secundaria provocando un estado hipercoagulable. Existe evidencia de que además el sistema fibrinolítico podría estar también alterado mediante estudios de lisis del coágulo, sin embargo, no se conoce su efecto y/o utilidad diagnóstica.

Objetivos: Evaluar la alteración de lisis del coágulo en pacientes con FVL mediante un ensayo de tiempo de lisis del coágulo y calcular el rendimiento diagnóstico (comparado con análisis genético o fenotípico del FVL) en controles sanos y pacientes sin alteración evidenciada en estudio de trombofilia tradicional.

Métodos: Estudio transversal basado en el ensayo de tiempo de lisis del coágulo al 50 % (TLC50) espectrofotométrico modificado (inducido con r-TPA), realizado en contramuestras de plasma congelado de pacientes > 18 años que se encuentran almacenadas (con tiempo de almacenaje vencido, pero estabilidad adecuada), con estudio de trombofilia solicitado por su médico (incluyendo análisis del FVL), realizado e informado entre enero-abril 2023. Análisis estadístico mediante ANOVA y construcción de curvas ROC mediante el programa GraphPad Prism® 9.5.

Resultados: Se analizaron 21 controles normales, 27 muestras de pacientes con estudio de trombofilia solicitado normal

y 25 pacientes con FVL. Se encontró un aumento significativo del TLC50 en FVL (592 ± 191 s) respecto a los controles (1394 ± 475 s; $p < 0.0001$) pero no respecto a pacientes con estudio solicitado normal (856 ± 398 s; $p = 0.0545$). Comparado con controles normales el rendimiento diagnóstico del TLC50 fue de hasta 96 % sensibilidad (S) y 96 % especificidad (E) (AUC 0.9962); comparado con pacientes con estudio normal fue 96 % S y 70.3 % E (AUC 0.8311) (Figs. 1-3).

Conclusiones: El TLC50 evalúa la capacidad fibrinolítica del plasma. Una prolongación de los tiempos indica una disminución del potencial fibrinolítico plasmático (hiperfibrinólisis). En el FVL posiblemente por la alta capacidad de generación de trombina que en conjunto con la trombomodulina activan al *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI), que inhibe la fibrinólisis al evitar la activación del plasminógeno. Esta prueba tiene alto rendimiento diagnóstico, sin embargo, su especificidad disminuye en pacientes con mayor probabilidad *pretest* (pacientes con estudio de solicitado de trombofilia normal) sin afectarse la sensibilidad; eventualmente podría ser incluida en estudios de trombofilia. Es necesario posteriores estudios para correlacionar las alteraciones del TLC50 con riesgo de trombosis, así como dilucidar el mecanismo por el cual FVL afecta la fibrinólisis.

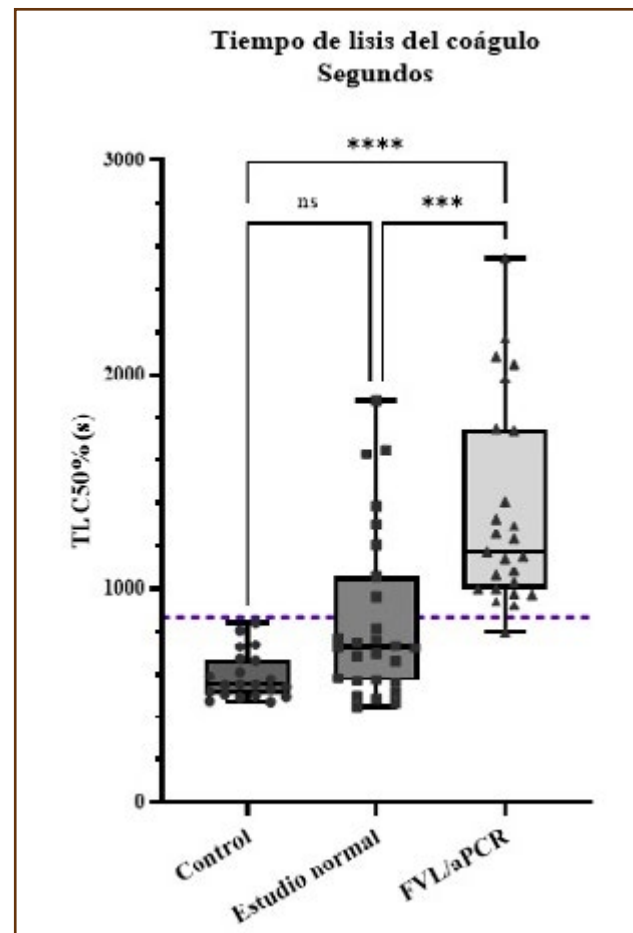


Fig. 1.

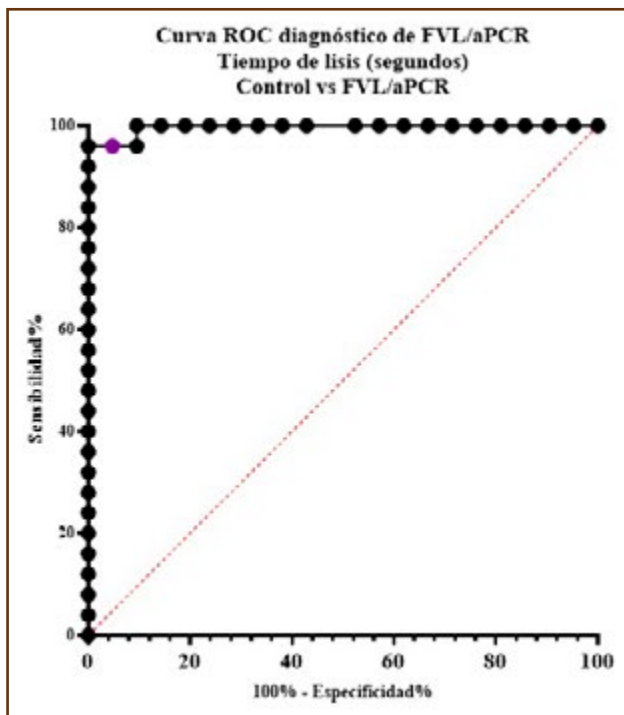


Fig. 2.

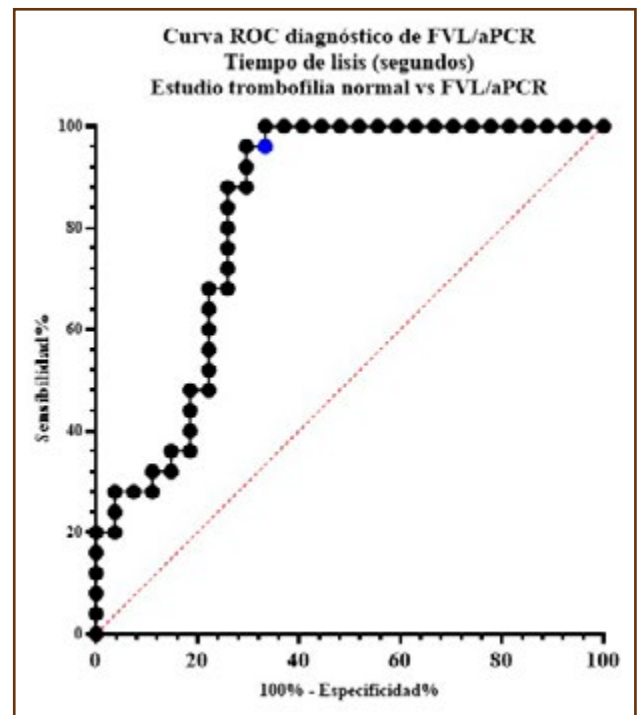


Fig. 3.

Publicaciones

COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

PB-124. Hemofilia B: experiencia en vida real con nonacog beta pegol

C. Padilla Gómez; S. Jurado Herrera; M. R. Gómez Núñez; F. Sierra García; N. F. Pérez González

Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería

Introducción: La hemofilia B (HB) es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se caracteriza por una deficiencia de factor IX (FIX) de la coagulación. Es mucho menos frecuente que la hemofilia A y representa el 15-20 % de la población total de pacientes hemofílicos. La disponibilidad de nueva clase de factores IX de farmacocinética modificada en los que la vida media se alarga entre 3 y 5 veces con respecto a los factores estándar, permitiendo una profilaxis intravenosa de una vez cada 10-21 días, lo que supone una mejoría drástica en la calidad de vida de estos pacientes y reducción en consumo de unidades totales para profilaxis de eventos hemorrágicos o el tratamiento de sangrados o cirugías.

Objetivos: Analizar el cambio en vida real de dos pacientes en nuestro centro con Hemofilia B de SHL (*standard half life*) a EHL (*extended half life*) ajustado a farmacocinética. Se ha revisado la historia clínica de dos pacientes seguidos en nuestro servicio, y se ha analizado su evolución y manejo terapéutico con EHL.

Resultados: A propósito de dos casos de pacientes con hemofilia B.

Caso 1. El primer caso se trata de un varón de 46 años, 72 kg, diagnosticado en su país de origen (Italia). Comenzó seguimiento en nuestras consultas en 2010, recibiendo infusiones con tratamiento profiláctico con NONACOG ALFA (SHL) 4000 UI bisemanal. Presentando en alguna ocasión complicaciones hemorrágicas, tales como, episodio de hemartros rodilla derecha y hemorragia digestiva alta, precisando aumentar infusiones de factor recombinante a tres semanal. En agosto 2022, acepta cambio de tratamiento a nonacog beta pegol (EHL), iniciándose a 40U / kg/semanal y realizándose farmacocinética (WappsHemo), obteniendo una estimación conservadora y ajustándose a 2000 UI / 14 días para mantener factor IX entre 3-5 % que se confirma a las tres semanas. No ha presentado ningún evento hemorrágico, ni otras incidencias.

Caso 2. El segundo caso se trata de un varón de 42 años, 73 kg, diagnosticado en nuestro centro a los 6 meses de edad, y que se encontraba en tratamiento profiláctico en pauta bisemanal inicialmente con plasmáticos y después inició tratamiento con nonacog alfa a dosis de 4000 UI bisemanal. Presentando episodios de sangrados digestivos leves, hemartros e incluso sangrado intracraneal precisando de aumentar e intensificar pauta a tres veces en semana. En julio 2022 se plantea cambio por NONACOG BETA PEGOL, debido a las circunstancias clínicas del paciente, episodio último de sangrado intracraneal y poco cumplimiento terapéutico. Iniciándose a 40 UI/kg/semanal y realizándose farmacocinética

(WappsHemo), obteniendo una estimación conservadora a 3-5 % cada 21 días ajustándose a 2500 UI / 21 días. No ha presentado ningún evento hemorrágico, ni otras incidencias. Ninguno de los dos casos ha presentado inhibidor contra factor IX.

Conclusiones:

1. La terapia profiláctica es muy eficaz para reducir el sangrado y sus complicaciones a largo plazo, especialmente en pacientes con deficiencia grave de factor o fenotipo hemorrágico.
2. Hay que individualizar y valorar riesgo/beneficio, junto con los valores y preferencias del paciente para decidir cuándo iniciar profilaxis y qué tratamiento elegir.
3. Los productos de factor recombinante son una opción segura y efectiva en el tratamiento de pacientes con hemofilia B.
4. La disponibilidad de factores IX de vidas medias más largas están disponibles y confieren una prolongación sustancial de la vida media, mejorando la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo la necesidad de infusiones y mejorando el cumplimiento terapéutico.
5. Importante impacto económico con una reducción de consumo en un 75 % y 83 %, respectivamente.

Bibliografía recomendada:

1. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Estudio de fase 3 de la proteína de fusión Fc del factor IX recombinante en la hemofilia B. *N Engl J Med* 2013;369(24):2313-23.

PB-125. Experiencia en pacientes con hemofilia B grave en nuestro centro

P. Pérez García; B. Díaz Roldán; J. F. Domínguez Rodríguez; C. Gil Barroso

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

Introducción: La hemofilia B es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X recesiva que causa un déficit del factor IX de la coagulación. Puede manifestarse en distintos grados según el nivel de factor; con < 1 % se trata de una hemofilia grave y puede cursar con sangrado osteomuscular espontáneo. Para su tratamiento podemos emplear sustitutos del factor IX a demanda o en profilaxis.

Objetivos: Comparar la evolución de los pacientes con hemofilia B tratados en nuestro centro.

Material y método: Se ha realizado una comparativa de la evolución de dos niños afectados de hemofilia B tratados con diferentes tipos de factores IX en regímenes de profilaxis.

Resultados: Uno de los pacientes, niño de 4 años, hijo de madre portadora conocida, diagnosticado en 2019 de hemofilia B grave con la mutación 20.519 (CGG > CAG), codón 180 (exón 6), Arg > Gln, con niveles de factor IX < 0,4 %. Se inició en su caso tratamiento a demanda con factor IXr (benefix) a dosis de 250 UI. Comienza con clínica de hemartros desde los 4 meses de edad

en articulaciones diana (codos), presentando en total 2 episodios, pasando a iniciar profilaxis secundaria con factor, benefix a dosis de 1000 UI semanales desde los 9 meses de edad. El paciente presentó traumatismos de manera frecuente que requerían nuevas infusiones de factor, debido a esto y los malos accesos venosos del paciente se decidió pasar al uso de un factor de vida media larga (EHL), Alprolix 600 UI semanales desde los 18 meses con ausencia de hemartros y espaciándose su administración hasta 1000UI cada 10-14 días, disminuyendo así las inyecciones recibidas. El otro paciente es un niño de 5 años diagnosticado de Hemofilia B desde el nacimiento portador de la mutación c.223C > T.p.Arg75Ter (exón 2). Hijo de madre posible portadora, debutó con un cefalohematoma grave y anemia debido a un parto instrumentado con ventosa, requiriendo transfusiones y factor IX (benefix) diario durante 14 días. Tras esto permaneció en régimen de tratamiento a demanda con benefix, requiriendo su administración hasta en 4 ocasiones por traumatismos sin hemartros. Debido al aumento en frecuencia de los traumatismos se decide iniciar profilaxis primaria en 2020 con benefix semanal que se cambió a un factor de tipo EHL, alprolix espaciando su administración a cada 14 días sin manifestaciones hemorrágicas tras el cambio. Ha presentado un hemartros sin repercusión funcional ni artropatía posterior ajustando profilaxis tras esto.

Conclusiones: En nuestra experiencia la manifestación de la hemofilia grave es variable, siendo aconsejable el inicio precoz de profilaxis, especialmente de tipo primaria con factor IX para evitar el daño articular desde la infancia y con un factor de tipo EHL para disminuir el número de infusiones.

PB-126. Uso de emicizumab en menores de dos años como prevención de sangrado en hemofilia A. Experiencia en nuestro centro

E. Ruiz Ruiz; F. García Candel; J. A. Sánchez Salas; Á. Heredia Cano; A. Poveda García; M. Torchia Esteban; J. M. Moraleda Jiménez

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción: Emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado recombinante que se une a los factores IXa y X simultáneamente, uniendo estas dos moléculas y sustituyendo la función del factor VIIIa. Emicizumab está aprobado para prevención en hemofilia A con y sin inhibidores. Su uso está indicado en niños y en pacientes no tratados previamente con concentrado de factor VIII (PUP). En el caso de estos pacientes no existe una guía validada sobre cuando se debería iniciar el tratamiento con emicizumab o si se debería hacer previamente un esquema de tolerización con FVIII para evitar el desarrollo de inhibidores.

Objetivo: Describir los casos de pacientes menores de dos años con hemofilia A grave en tratamiento profiláctico con emicizumab en Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Métodos: Se ha revisado de forma retrospectiva los pacientes PUP con hemofilia A grave (FVIII < 1 UI/dl) de nuestro centro. En total son dos pacientes menores de 2 años. Se han obtenido

datos en relación a hemorragias al diagnóstico de la enfermedad, tratamiento para el evento hemorrágico agudo, profilaxis recibida hasta llegar a 50 exposiciones de factor y hemorragias y eventos adversos durante la profilaxis con emicizumab.

Resultados: Los datos más relevantes de ambos casos se detallan en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Datos obtenidos del niño 1

Niño 1	
Hemorragia al diagnóstico	1.º: Cefalohematoma frontal tras parto con ventosa 2.º: Hematoma en periné a los 9 meses, resolución espontánea 3.º: Hematoma muscular tras vacuna en el muslo 4.º: Hematoma glúteo por el que se diagnostica
Tratamiento de la hemorragia aguda	ELOCTA 250 UI cada 12 h hasta su resolución (4 dosis en total)
Profilaxis con FVIII hasta las 50 exposiciones	Colocación de catéter con reservorio subcutáneo sin complicaciones hemorrágicas bajo cobertura con FVIII (ELOCTA 250 UI previo y al día siguiente) ELOCTA 250 UI semanal el primer mes Posteriormente ELOCTA 500 UI semanal hasta 50 exposiciones
Hemorragias desde inicio de emicizumab y efectos adversos relacionados	No efectos adversos o episodios hemorrágicos. No desarrollo de inhibidor contra FVIII.

Tabla 2. Datos obtenidos del niño 2

Niño 2	
Hemorragias al diagnóstico	Hematoma facial tras traumatismo banal Hematoma en antebrazo izquierdo síndrome compartimental
Tratamiento de hemorragia aguda	FANHDI 500 UI cada 8 horas durante 5 días
Profilaxis con factor VIII hasta 50 exposiciones	FANHDI 500 U 3 veces por semana
Hemorragias desde inicio de emicizumab y efectos adversos relacionados	Sangrado oral sin precisar Factor VIII Tras la administración de Emicizumab pequeña induración local que desaparece a los 10 minutos

Conclusiones: El uso de profilaxis escalonada en el primer caso fue bien tolerada sin aparición de episodios hemorrágicos. En el caso 2, la administración de FVIII no supuso la aparición de inhibidores de FVIII. En ambos casos la profilaxis con concentrado de factor fue bien tolerada y no supuso la aparición de inhibidores. La profilaxis con emicizumab está siendo bien tolerada, sin complicaciones hemorrágicas ni eventos adversos relacionados con la medicación. Se requieren más estudios con una muestra más amplia para conocer el adecuado manejo de pacientes PUP con la llegada de nuevas opciones terapéuticas como emicizumab.

PB-127. Hemorragia cerebral con déficit leve de factor VII

A. Gea Peña¹; J. Bannatyne Undabeitia¹; M. L. González Ponte¹; A. Tobalina García¹; M. Oviedo Madrid¹; M. Abando Casuso¹; Raquel García Ruiz¹; C. Rasines Rentería¹; A. Valera Barrero¹; L. Manrique Arregui¹; N. Valle San Román¹; M. Martín Salces²; B. González-Mesones Galán¹; E. María Ocio San Miguel¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ²Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: El déficit de factor VII es la alteración congénita más frecuente dentro del grupo de coagulopatías hereditarias poco comunes, con una prevalencia estimada de 1:500 000. Revisada la bibliografía no hay descritos muchos casos de hemorragias severas con déficit leve de factor VII. Exposición de un caso clínico poco frecuente y el manejo realizado.

Métodos: Exponemos un caso clínico de un paciente con déficit leve de factor VII y hemorragia cerebral.

Resultados: Varón de 53 años diagnosticado en 2020 de déficit leve de factor VII (nivel basal de factor VII 30-35 %) a raíz de un déficit de protrombina detectado de forma casual en un estudio preoperatorio. Sin antecedentes hemorrágicos reseñables y sin incidencias durante intervenciones quirúrgicas, habiendo recibido en estos casos profilaxis con vitamina K y ácido tranexámico. Sin otros antecedentes personales salvo dislipemia. Acude a urgencias el 9 de mayo por torpeza motora de la extremidad inferior izquierda objetivando, como único hallazgo reseñable en la exploración física, una ligera marcha paretoespástica de esa extremidad e incapacidad para realizar tándem. El angio TAC craneal mostró un hematoma parenquimatoso subcortical frontal derecho sin evidencia de malformaciones vasculares subyacentes. Se inició tratamiento con factor VII recombinante activado (rFVIIa) a dosis de 20 µg/kg cada 6 horas, reduciendo la frecuencia a cada 12 horas al día siguiente tras control analítico con hallazgo de niveles valle de factor VII alrededor de 200 % y resolución de la clínica neurológica. Durante todo el ingreso se monitorizaron los niveles de factor VII (Fig. 1) con el objetivo de mantener unos niveles entre 80-100 % la primera semana y en torno a 50 % las dos semanas siguientes. Finalmente, se demostró mediante resonancia magnética y posterior confirmación por arteriografía, la existencia de una micromalformación arteriovenosa hemisférica derecha, causante de la hemorragia. Ha presentado buena evolución, sin otras complicaciones. Actualmente está a la espera de realizar una angiografía terapéutica y está previsto mantener una profilaxis con rFVIIa a dosis de 15 µg/kg cada 48 horas durante 6 meses.

Conclusiones:

1. No existe evidencia clara que respalde el beneficio de la profilaxis primaria en el déficit de factor VII.
2. Respecto a la profilaxis secundaria, el periodo de tiempo necesario de tratamiento con rFVIIa va a depender de si existe una causa de la hemorragia y si es tratable, y en el caso de las hemorragias espontáneas, de su gravedad y probabilidad de recurrencia.



Fig. 1.

CONCEPTOS BÁSICOS EN HEMOSTASIA

PB-128. Lo que empezó como una alteración aislada del tiempo de protrombina

R. Iglesias Varela; M. R. López; E. López Ansoar; C. Albo López

Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra

Introducción: El estudio de una discrasia sanguínea se inicia, ante la sospecha clínica, con adecuada historia clínica, exploración y finalmente un estudio laboratorio, que inicialmente incluye hemograma (y eventualmente FSP) y estudio básico de coagulación con tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y tiempo de protrombina (TP), lo que permitirá una aproximación diagnóstica rápida y eficaz. Con todo, no siempre una alteración de la coagulación es signo de una noxa hematológica, dado que numerosas patologías pueden cursar con alteraciones de la coagulación sanguínea, como hepatopatías, nefropatías, leucemias... Siendo importante la adecuada interpretación de los resultados para orientar el cuadro.

Objetivos: Se presenta el caso de una niña de 13 años, referenciada a consulta para despiste de patología hemorrágica, por alteración del TP en rutina preoperatoria de cirugía del macizo nasal.

Caso clínico: La paciente se presenta en consulta habiendo sido operada ya la semana previa sin incidencias hemorrágicas; NAMC, AP sin interés, calendario vacunal completo. Menarquia a los 12 años, presentando dismenorrea de 1 año de evolución (sic). Refiere epistaxis espontáneas desde la niñez (Score ISTH-BAT 1). Le administraron Konakion oral 10 mg/día, 5 días, previo a la cirugía y le indicaron que presentaba "algo" de anemia (No aporta informes). Tiene 1 primo carnal con tendencia al sangrado (resto irrelevante). A la exploración, sin estigmas de sangrado. Se solicita hemograma y coagulación con estudio orientado a despiste de al-

teraciones de vía extrínseca, amén de bioquímica completa, dado lo bizarro de la historia, con los siguientes resultados (Tabla 1). Se solicitó determinación de FVIII:C: 216 % (VN 50-200 %). Con sospecha de patología hepática, ingresa para estudio y eventual tratamiento. Se administró konakion, 5 días, sin respuesta. El estudio efectuado mostró ↑ B12, hipergammaglobulinemia por IgG, Ac anti músculo liso + (1/80) y Ac. anti-F-actina +. ↓ C3/C4. CD 1+ por IgG, con agravamiento de la pancitopenia al 6.º día. ECO abdominal con lesión isocogénica avascular a nivel de lóbulo hepático I, solicitándose RMN hepática con hallazgos compatibles con Hepatopatía crónica con nódulos de regeneración en todo el parénquima hepático. Ante sospecha de hepatitis autoinmune tipo 1 de largo tiempo de evolución, con probable fibrosis/cirrosis y tras comentar con centro de referencia (Hospital Universitario La Paz) se inicia corticoterapia: metilprednisolona iv 20 mg / 8 h (60 mg/día) y traslado a dicha Unidad (Tabla 1).

Discusión: La alteración aislada de un tiempo de coagulación, en ausencia de sangrado, en edad pediátrica, no siempre corresponde a una discrasia sanguínea congénita. La importancia de una buena historia clínica, junto con la exploración es clave, así como la adecuada interpretación de las alteraciones de la coagulación en un contexto global, sabiendo que, como en el caso presentado, son muchas las enfermedades sistémicas que al diagnóstico o por

su evolución, producen alteraciones en el estudio básico de coagulación y su tratamiento debe tenerlas en cuenta por el potencial riesgo hemorrágico, cuando no trombótico, y porque la normalidad del estudio, si bien es un *screening* altamente eficiente, puede no detectar trastornos leves, incluyendo los trastornos congénitos.

DIÁTESIS HEMORRÁGICA

PB-129. Hemofilia A leve con desarrollo de inhibidor

H. Villa Martínez; A. Lada Colunga; A. Guede Rodríguez; L. Carballeira Seoane; T. Fernández Sanz; M. Ferreiro Argüelles

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra

Introducción: El desarrollo de inhibidor en la hemofilia A leve y moderada es una entidad rara, siendo más frecuente en hemofilia A severa. Suelen aparecer en edad avanzada y tras una exposición intensa al factor VIII. Las manifestaciones hemorrágicas son similares a la hemofilia adquirida, con altas tasas de mortalidad, hospitalización y costes.

Tabla 1. Analítica al ingreso y evolución

	Día 1 (CONSULTA)	Día 5 (tras Konakion 3 días)	Día 7	Día 9	Día 11	Día 13
Hgb (g/dl)	12,4		11.8	10.4	RMN hepática: Hepatopatía crónica con nódulos de regeneración en todo el parénquima hepático	11.2
GB /PMN	3.63/1.25		3.7/0.9	2.55/0.81		7.64/6.26
Plaquetas	108*10e3		96*10e3	103*10e3		104*10e3
ALT	397		405			294
AST	509		536			339
GGT	101		394			86
Bil TT/BIL D	2.32/1.55		3.08/1.96	2.39		1.72/1.16
FA	734		715	473		
LDH	406			276	Hepatitis Autoinmune tipo 1 (Fibrosis/ Cirrosis): MetilPDN 20 mg/8 h	
TP ratio	1.68	1.67	ECO abdominal: Lesión isocogénica avascular, lóbulo hepático I	1.84		1.53
TTPa ratio	1.22	1.09		1.11		1.16
FII, VII,X (%)	41.7 /19.3/ 52.1	37,7 /16,8/ 57,3				
FV (%)	40	41,2				
FIX(%)	30.2	37,7				

Material y métodos: Estudio descriptivo de un caso de Hemofilia A leve con desarrollo de inhibidor en nuestro centro. Revisión de los antecedentes personales, del cuadro clínico, su manejo y los estudios realizados, así como una revisión bibliográfica de esta entidad.

Resultados: Varón de 58 años con Hemofilia A leve (14 % de factor VIII, mutación en homocigosis del exón 26, de tipo *missense*) expuesto en 18 ocasiones a FVIIIr, la más importante de 5 días de duración por nefrectomía parcial en 2021, con despistaje de inhibidor posterior negativo. El 15/05/2023 se somete a cirugía de RTU con biopsias vesicales múltiples con administración de FVIIIr (35 U/Kg antes y 8 h tras fin de cirugía). El 18/02/2023 acude a Urgencias por hematuria franca, uropatía obstructiva por coágulos vesicales, anemización e insuficiencia renal aguda. Insertan catéter doble J e ingresa en reanimación. Precisa RTU hemostática en dos ocasiones, así como lavado vesical continuo. Tras contacto con Hematología se objetiva APTT alargado respecto a su basal y un 1 % de FVIII. Se demuestra presencia de inhibidor del factor VIII y se inicia tratamiento con rFVIIa a dosis de 90 μ /kg / 2 h, sin control del sangrado, aumentando a 120 μ g/kg sin mejoría, por lo que se cambia a aCCP, FEIBA® (dosis inicial 80 UI/kg, posteriormente 60 UI/Kg cada 8 h) que se mantiene durante 20 días, y altos requerimientos transfusionales, con un total de 22 concentrados de hematíes infundidos durante el ingreso. Se inicia tratamiento inmunosupresor con corticoides. Finalmente, la clínica hemorrágica mejora, el factor VIII aumenta hasta niveles previos y al alta el despistaje de inhibidor es negativo, permaneciendo actualmente libre de complicaciones hemorrágicas. El tratamiento de esta entidad en nuestro paciente presenta dos puntos clave: el tratamiento hemostático, que ha sido intensivo con dosis altas y mantenidas de aCCP, y la erradicación del inhibidor mediante el tratamiento inmunosupresor, consiguiendo finalmente remisión clínica.

Conclusiones: El desarrollo de inhibidor en las formas leves de hemofilia A es una entidad rara con elevada morbimortalidad pero que debemos tener presente, siendo fundamental la detección precoz del mismo y el inicio inmediato de agentes hemostáticos y tratamiento inmunosupresor.

PB-130. Complicaciones hemorrágicas en embarazo y puerperio en pacientes gestantes con déficit de factor VII y factor XI. Estudio descriptivo en nuestro centro

J. A. Sánchez Salas; F. García Candel; E. Ruiz Ruiz; Á. Heredia Cano; M. Torchia Esteban; A. Poveda García; J. M. Moraleda Jiménez

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción: El déficit de factor VII (OMIM 227500) y el Déficit de Factor XI o Hemofilia C (OMIM 612416) son dos alteraciones raras de la coagulación, con patrón de herencia recesivo (prevalencias de 1/500 000 y 1/1 000 000, respectivamente). Su presencia se ha asociado a una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas, especialmente durante el embarazo y el puerperio. Aunque la evidencia al respecto es aún limitada. En el

presente estudio hemos querido estudiar la incidencia de dichas complicaciones en pacientes mujeres de nuestra área de salud: Área I, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HCUVA).

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyen 17 pacientes: 9 pacientes con déficit de Factor VII y 8 pacientes con déficit de factor XI. Los datos se han obtenido a partir de los registros del Servicio de Hematología y Hemoterapia del HCUVA de Murcia, teniendo en cuenta los 10 últimos años. Los criterios de selección fueron los siguientes: a) paciente mujer; b) presentar un déficit cuantificado de Factor VII o XI con actividad < 40 %; y c) haber estado embarazada y tener registro de ello. A partir de las historias clínicas, se obtuvieron datos de edad, actividad del factor, hemorragias en piel, menstruaciones, cirugías y exodoncias, gingivorragias, durante la gestación, puerperio y sangrados a otros niveles. Se calculó el riesgo de sangrado según la escala de la ISTH *Bleeding Assessment Tool* (ISTH-BAT).

Resultados: Obtuvimos una muestra con media de edad de 39,11 años (mediana = 38,00) para las pacientes con Déficit de Factor VII y una media de edad de 37,88 (mediana = 39,50) para las pacientes con déficit de factor XI. Al inicio de la gestación, la media de actividad del factor VII fue de 33,16 (mediana 34,70; rango 22-40) y de 15,30 (mediana de 7,00; rango 2,4-40) para el factor XI. Ninguna paciente de nuestra muestra con déficit de factor VII presentó complicaciones hemorrágicas durante la gestación o el puerperio, aunque sí hubo complicaciones hemorrágicas a otros niveles. Solo una paciente con Déficit de Factor XI presentó complicación hemorrágica en el puerperio que requirió un legrado uterino para su control (ISTH-BAT = 5).

Conclusiones: A pesar de la limitación que supone el tamaño muestral, los casos de nuestra muestra con déficits leves de FVII no presentaron un aumento del riesgo de sangrado durante el embarazo y el puerperio. Sí que hemos visto este tipo de complicaciones en la muestra de pacientes con déficit de factor XI.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MARCADORES

PB-131. Estudio descriptivo de los resultados obtenidos a partir del test de mezclas en un hospital terciario

N. Güell Juste; M. Ferraro Rosset; M. Fernández Caballero; J. Grau Cat; M. Aren Jubany; G. García Cirera; R. Jurado Tapiador; A. de Jaureguizar Tesas; M. Canelo Vilaseca; M. Izquierdo Montagut; C. Blanco Montes; V. Botafogo; J. M. Sancho Cía; J. T. Navarro Ferrando

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

Introducción: El estudio de la alteración de la ratio del tiempo parcial de tromboplastina activada (rTPA) en las pruebas básicas de la hemostasia es de gran importancia en la práctica clínica. Una de las primeras pruebas para filiar su origen es el test

de mezclas. Este test consiste en realizar el TTPA en una mezcla del plasma problema con un plasma control en proporción 1:1 de forma basal y tras incubar 2 horas a 37 °C.

Objetivo: El objetivo de este estudio es analizar los resultados obtenidos del test de mezclas, así como los estudios adicionales realizados.

Métodos: Estudio retrospectivo de 165 pacientes con rTTPA alargado (> 1,29) de causa no filiada, realizado en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol entre enero de 2020 y marzo de 2023. Para la exportación de los datos, se utilizó el programa Modulab. Se obtuvo la información relativa a la fase de contacto (FC), el test de mezclas (TM), los factores de la vía intrínseca o el anticoagulante lúpico (AL). La información resultante se describe en forma de valor absoluto y frecuencia o porcentaje.

Resultados: Se analizaron 165 pacientes, con una mediana de edad de 54 años (rango 1-90) y el 65 % fueron varones. Se realizó la FC en 133 pacientes. Cincuenta y tres (39 %) corrigieron el rTTPA tras la misma. No se realizaron más estudios en 51 pacientes y en 2 se solicitó un TM a criterio facultativo. La FC no corrigió en los 80 pacientes restantes. Finalmente, el TM se realizó en 114 pacientes (32 sin FC previa y 82 con FC). El rTTPA se normalizó en 43 casos (38 %), mientras que permaneció alargado en 71 (62 %). Se encontró la causa de la alteración del rTTPA en 106 pacientes (93 %): 64 presentaron un AL positivo (60 %) y 42 pacientes (40 %) un déficit de uno o más factores de la vía intrínseca. De estos últimos, solo 6 pacientes presentaban un déficit grave (< 20 %). En 8 casos (7 %) no se consiguió filiar la alteración del rTTPA. Un paciente presentaba una GMSI tipo IgM y los 7 restantes están pendientes de completar el estudio. De los 64 pacientes con AL positivo, tan solo se realizó estudio de confirmación en 26 (2 con test de confirmación negativo y 24 positivo) (Tablas 1 y 2).

	<i>n</i> = 114	Valor absoluto	%
Fase de contacto	Corrige	2	2
	No corrige	80	70
	No determinada	32	28
Test de mezclas	Corrige	43	38
	No corrige	71	62
Anticoagulante lúpico (<i>n</i> = 71)	Positivo	64	81
	Confirmación no realizada	38	59
	Confirmado positivo	24	3
	Confirmado negativo	2	3
	Negativo	7	19
Estudio vía intrínseca (<i>n</i> = 43)	Déficit de factores	42	72
	No déficit de factores	1	28

Tipo de déficit	%	
Simple	19	45
Múltiple	23	55
Déficit simple:		%
Factor VIII	4	21
Factor IX	2	11
Factor XI	5	26
Factor XII	8	42
Déficits múltiples:		%
VIII, XI	2	9
IX, XI	1	4
XI, XII	9	39
VIII, XII	2	9
IX, XI, XII	3	13
VIII, XI, XII	2	9
VIII, IX, XI	1	4
VIII, IX, XII	1	4
VIII, IX, XI, XII	2	9

Conclusiones:

1. El test de mezclas es de utilidad en el algoritmo diagnóstico de las alteraciones del rTTPA.
2. En esta serie, la causa más frecuente de alargamiento del rTTPA es la presencia de AL positivo.
3. Es necesario confirmar con un estudio posterior los hallazgos encontrados.

PB-132. Caplacizumab en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica autoinmune: ¿seguro que debemos administrarlo a diario?

E. García Mateos; L. Martín Rodríguez; M. Pino Ferrer; P. Molina Moreno; A. B. Moreno Castaño; J. Cid; G. Escolar; M. Díaz-Ricart; M. Lozano

Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

Introducción: El caplacizumab, nanoanticuerpo humanizado que se une al dominio A1 del factor Von Willebrand (FVW) inhibiendo su unión a las plaquetas, y provocando una

enfermedad de Von Willebrand adquirida, está autorizado para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica autoinmune (PTTa) con base en ensayos prospectivos aleatorizados comparativos. El perfil de seguridad en los ensayos clínicos fue muy elevado, pero se han descrito 3 casos de hemorragias cerebrales mortales en pacientes que recibían el fármaco. Una reciente publicación ha reportado una serie de 25 pacientes con PTTa tratados con éxito con caplacizumab cada 48 h. Aunque la semivida de eliminación del fármaco tras la administración subcutánea es de 38 horas, la dosis recomendada a partir del segundo día de tratamiento es de 10 mg cada día por vía subcutánea.

Objetivo: Evaluar si la administración cada 48 horas de caplacizumab mantiene unos niveles de actividad de FVW alrededor del 20 % (nivel similar al observado en una enfermedad de Von Willebrand congénita, sin diátesis hemorrágica grave), con recuentos plaquetarios en la circulación normales, mientras se elimina el anticuerpo inhibidor con tratamiento inmunosupresor y recambios plasmáticos en un paciente con PTTa.

Caso clínico: Varón de 41 años, diagnosticado de PTTa, con un recuento inicial de plaquetas de $13 \times 10^3/\mu\text{l}$ y actividad ADAMTS-13 de 1 %, y presencia de inhibidor, que fue tratado con prednisona, rituximab, recambios plasmáticos y caplacizumab. Iniciamos control de la actividad ADAMTS-13 y la presencia de IgG anti-ADAMTS-13 cada 1-2 días, mediante la técnica FRETs y ELISA, respectivamente, y de los niveles de antígeno y actividad del FVW (FVW:Ag y FVW:GPIbM) cada 2 días, mediante el coagulómetro Atellica COAG 360, de Siemens.

Resultados: El paciente normalizó el recuento plaquetario 2 días después de iniciar el caplacizumab, manteniendo niveles de ADAMTS-13 $< 5\%$ y presencia de IgG anti-ADAMTS-13 durante 23 días, tras los cuales la IgG fue indetectable, con normalización de la actividad de ADAMTS-13. En cuanto al FVW, los niveles de partida tras las dos primeras dosis de caplacizumab fueron de 171 % y 19 % para FVW:Ag y FVW:GPIbM respectivamente. A partir de los dos primeros días, se decidió establecer tratamiento con caplacizumab cada 48h, manteniendo unos niveles de FVW:GPIbM no inferiores al 20 %, siempre y cuando los recuentos plaquetarios se mantuvieran dentro del rango de normalidad. Tras la recuperación de los niveles de actividad de ADAMTS-13 y la desaparición de los anticuerpos anti-ADAMTS-13 a los 23 días, se interrumpió la administración de caplacizumab sin producirse recaída. El número total de dosis administradas fue de 14. El paciente no presentó ningún tipo de complicación trombótica o hemorrágica.

Conclusiones: En el paciente estudiado, la administración de caplacizumab cada 48 horas fue segura y eficaz para mantener parcialmente inhibida la actividad de FVW y unos recuentos de plaquetas normales, mientras el tratamiento inmunosupresor y los recambios plasmáticos eliminaban el anticuerpo inhibidor del ADAMTS-13.

Financiación: PI19/00888 (Instituto de Salud Carlos III, IS-CIII, cofinanciado por la Unión Europea); Con el soporte del Departament de Recerca i Universitats de la Generalitat de Catalunya, Codigo oficial 2021-SGR-01118.

MISCELÁNEA

PB-133. Aprendizaje basado en problemas (ABP) en la docencia pregrado de la Hematología. Experiencia en la Universidad de Girona (UDG)

D. Gallardo Giralte; J. M. Roncero Vidal; N. Lloveras Guelque; R. Coll Jordà; A. Angona Figueras; N. Kelleher; Y. González Montes; D. Cruz García; N. Santos Carvajal; J. Vila Bou

Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Universitat de Girona. Girona

La enseñanza pregrado de la Hematología suele basarse en clases magistrales y talleres impartidos ante un elevado número de alumnos, coincidiendo en el tiempo con otras asignaturas. Los planes de estudio basados en la solución de problemas se definen como una metodología docente que utiliza casos clínicos para que los estudiantes, a la par que aprenden a resolverlos, adquieran conocimientos y habilidades en la materia de estudio.

La Facultad de Medicina de la UdG inició su actividad el año 2008, con 80-90 alumnos por curso. Ya desde el inicio se adoptó la metodología ABP.

Durante el tercer año de carrera se incorpora el estudio de la Hematología, mediante las siguientes características: a) asignatura única, no coincidente con otras en el tiempo; b) distribución de los alumnos en dos rondas de 40-45 alumnos en 2 períodos de 4.5 semanas; c) cada ronda se divide a su vez en 4 grupos de 10-12 alumnos, y cada uno de estos grupos tiene un tutor asignado, que se reunirá con sus alumnos en 4 sesiones semanales de 2 h cada una, en horario de tarde. Por las mañanas, los alumnos hacen prácticas en el servicio de hematología.

En la primera sesión ABP (lunes) se plantea un caso clínico para que los alumnos hagan una "lluvia de ideas" que les permita identificar los objetivos de aprendizaje que deberían trabajar para entender lo que le ocurre al paciente. Una vez identificados, buscan la información mediante consulta de libros de texto o artículos de revisión, y esta información se discute en grupo durante la segunda y tercera sesión ABP (miércoles y viernes), actuando el tutor como moderador. Al final de la tercera sesión se vuelve a leer el caso, confirmando que el aprendizaje realizado les permite solucionar el caso sin dificultad. Esta formación se complementa con talleres relacionados con el caso desde el punto de vista de la farmacología o anatomía patológica y mediante talleres de casos clínicos con el tutor habitual, que permiten ver si los alumnos son capaces de aplicar el conocimiento adquirido a casos concretos, de forma individual. Una vez finalizado el estudio de una materia concreta se hace un seminario de síntesis juntando los 4 grupos para revisar lo estudiado y comprobar que no ha habido diferencias entre grupos.

La evaluación de conocimientos se hace mediante dos evaluaciones:

1) Un examen informatizado consistente en dos casos clínicos sobre los que el alumno debe responder cómo complementa-

ría la anamnesis y cómo orienta el caso inicialmente mediante un diagnóstico diferencial. Posteriormente tiene la opción de pedir pruebas complementarias escogiéndolas de un listado de posibilidades. Una vez seleccionadas las pruebas, el alumno tendrá acceso a los resultados de las pruebas que ha solicitado, y en base a esos resultados se le pide que proponga un diagnóstico y un tratamiento individualizado.

2) Un examen de competencias tipo ECOE con 3 estaciones en las que el alumno encontrará situaciones que debe resolver (en formato de paciente simulado o de pregunta estructurada).

Al final del módulo los alumnos contestan una encuesta con sugerencias de mejora para el curso siguiente.

PLAQUETAS / BIOLOGÍA VASCULAR

PB-134. ¿Una trombopenia explicable?

F. Gómez Cornejo Díaz; L. Quintana Paris; L. Navarrete Bullón; P. Arenas Rodríguez; A. Ruano Arriagada; M. V. Vidal Ballester; J. M. Barbero Sánchez; C. Sánchez Chamizo; R. García Talavera; A. Ruiz Martín; A. Segura Díaz; Á. Veiga Vaz; C. Rodríguez Medina; H. de la Nuez Melian; L. González Pinedo; M. Torres Ochando; L. M. González del Castillo; C. Acosta Fleitas; H. D. Luzardo Henríquez; A. Suárez Cabrera; L. M. Guerra Domínguez; A. Morales Curbelo; M. A. Cabezas de la Cruz; M. M. Perera Álvarez; M. T. Gómez Casares

Hospital Universitario Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: La trombopenia inducida por heparina es una complicación severa de características inmunes (heparina se une al factor plaquetario 4 (PF4) formando un complejo) que activa anticuerpos y plaquetas pudiendo provocar una disminución de estas, con la peculiaridad de considerarse una situación protrombótica por la activación endotelial y plaquetaria producida. Se trata de un evento que puede producirse en individuos expuestos a heparina independiente de dosis y presentación de la misma. Se trata de un fenómeno dado en aproximadamente en 0.5 %-5 % de los pacientes con un 20 % de mortalidad en los casos no tratados, dependiendo también del tipo de heparina utilizado (10 veces más frecuente en heparina no fraccionada que en heparina bajo peso). Dada la severidad del cuadro, así como la variabilidad de síntomas provocados, es de vital importancia la rápida identificación del cuadro, así como el uso de anticoagulantes alternativos.

Objetivo: Constatar la importancia de una adecuada anamnesis en pacientes sospechosos de trombopenia inducida por heparina.

Métodos: Se trata de un caso clínico recientemente tratado en la sección de hemostasia.

Resultados: Paciente de 80 años con antecedentes personales de HTA, DM2, dislipemia *flutter* auricular con chadsvac2 de 5, con antecedentes quirúrgicos de colecistectomía, y con tratamiento de apixabán 5 mg / 12 h, atorvastatina, bromazepam, losartan, hierro oral, insulina, y esomeprazol. El paciente ingresa

de manera programada a cargo de cardiología por hallazgo en ecocardiograma, de estenosis aórtica, para implantación de TAVI, realizándose el procedimiento sin incidencias. No habiendo introducido la anticoagulación sistémica con heparina, como se pretendía, el paciente presentó una trombopenia progresiva, de 120 000 al ingreso, descendiendo progresivamente a 95 000, 87 000, 54 000, 41 000 y 37 000 en los días sucesivos al procedimiento, momento en el que se interconsultó, ya que no se objetivaba causa aparente de la trombopenia. Una vez recibida, se realizaron frotis de sangre periférica, sin objetivarse agregados plaquetarios o esquistocitos, así como se revisó la medicación, no evidenciándose interacciones medicamentosas de relevancia. Al explorar al paciente, el cual presentaba mejorables accesos venosos periféricos, se objetivaron vías heparinizadas, por dificultad de canalización de nuevas vías; interrogando a los diversos especialistas, refieren haber heparinado el catéter utilizado en la implantación del TAVI para evitar la activación endotelial y la consiguiente formación de trombos, por lo que, al exponerse a heparina, aumenta la sospecha de trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Se decide realizar el score 4T, con una puntuación de 5 (probabilidad intermedia de TIH), realizándose los anticuerpos IgG antiPF4, siendo positivos. Con la retirada de las vías heparinizadas, la cifra plaquetar aumentó en dos días hasta 64.000, momento en el que se reintrodujo apixaban 5 mg/12h sin complicaciones, con aumento progresivo de la cifra plaquetar hasta 113.000 cuatro días tras la mencionada retirada de las vías.

Conclusiones: La aparición de trombopenia en el paciente postquirúrgico supone un reto tanto a nivel diagnóstico como terapéutico, dada la gran variabilidad de orígenes que esta puede tener. A propósito de este caso debemos resaltar la importancia de una anamnesis adecuada a pie de cama del paciente, constatando posibles hallazgos que pueden no estar referidos en el tratamiento o que pueden pasar desapercibidos, como pueden ser el uso de vías heparinizadas en pacientes con malos accesos venosos o el uso de catéteres heparinizados en procedimientos endovasculares, para la correcta retirada de la heparina implicada en la misma, utilizando métodos alternativos de anticoagulación, como fondaparinux, argatrobán o bivalirudina.

TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

PB-135. Estudio comparativo de complicaciones hemorrágicas entre anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en un único centro

A. Ferrer Rodrigo; M. Mas Esteve; N. Claros Barrachina; A. Pérez Alba; D. Beltrán Archilés; C. Espinosa Arandis; L. Torres Macías; A. Freixes García; L. Serrano Picazo; K. Buelvas de la Ossa; C. Cañigral Ortíz; J. Clavel Pía; M. Fernández-Delgado Momparler; C. Freiría Albete; A. Gascón Buj; M. Trejos Carvajal; R. García Boyero

Hospital General Universitario de Castellón. Castellón

Introducción: Los ACOD han ganado popularidad en los últimos años debido a su eficacia, farmacocinética predecible y la escasa necesidad de monitorización en comparación con los anti-coagulantes tradicionales como el acenocumarol y warfarina. Sin embargo, existe evidencia limitada que compare los perfiles de eficacia y seguridad de diferentes ACOD. Este estudio comparativo tiene como objetivo principal evaluar y comparar la incidencia de eventos hemorrágicos dentro de los primeros seis meses de tratamiento entre pacientes que recibieron dabigatrán, rivaroxabán, edoxabán y apixabán. Además, como objetivo secundario se determina la incidencia general de complicaciones durante este período.

Métodos: Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes que iniciaron la terapia con ACOD entre agosto de 2019 y enero de 2023. Los criterios de inclusión fueron la edad > 18 años, estar recibiendo tratamiento activo con un ACOD y encontrarse en seguimiento por la Unidad de Hemostasia del Servicio de Hematología y Hemoterapia. Los eventos hemorrágicos, así como las diferentes características clínicas (edad, sexo, toma de anticoagulante previa, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, peso, eventos trombóticos, escala CHADS2-VASc, escala HAS-BLED y exitus) se extrajeron de las historias clínicas a través de Orion Clinic®. El tiempo de seguimiento fue de seis meses. Se calculó el riesgo relativo por grupos de parejas para comparar la incidencia de eventos hemorrágicos entre los grupos de dabigatrán, rivaroxabán, edoxabán y apixabán. Se utilizaron estadísticas descriptivas para evaluar la incidencia global de complicaciones y otras características de los pacientes con el programa estadístico SPSS.

Resultados: Se incluyeron en el estudio un total de 170 pacientes, con tamaños de muestra: dabigatrán, $n = 27$, rivaroxabán $n = 83$, edoxabán $n = 26$ y apixabán $n = 33$. La media de edad fue de 77 años ($R = 19-100$). Un 46 % de los pacientes había recibido otro fármaco anticoagulante previamente y el 68 % de los pacientes recibía el fármaco a dosis plenas. Las indicaciones incluidas fueron fibrilación auricular no valvular (FANV) en un 89 % y tromboembolismo venoso en un 11 %. Para los pacientes con FANV la media de CHADS2-VASc fue de 3,6 y la escala HAS-BLED de 2,6. El riesgo relativo de tener un evento hemorrágico fue significativamente superior para apixabán frente a rivaroxabán, sin diferencias significativas para el resto de grupos ($p > 0,05$). Hubo un total de 41 (24 %) pacientes con eventos hemorrágicos moderados-severos: 15 para apixabán (45 %), 6 para dabigatrán (22 %), 7 pacientes con edoxabán (26 %) y 13 pacientes con rivaroxabán (15 %). Se observaron dos eventos trombóticos. Se recogieron 8 *exitus*, uno de ellos en relación con la terapia anticoagulante (hematoma subdural).

Conclusión: Los hallazgos en nuestra muestra sugieren que existen diferencias significativas en la incidencia de eventos hemorrágicos entre los pacientes que reciben rivaroxabán y apixabán durante los primeros seis meses de seguimiento, siendo el rivaroxabán un factor protector para la hemorragia frente al apixabán. Además, el estudio indica una baja incidencia global de complicaciones. Estos resultados respaldan en líneas generales los perfiles de seguridad de los ACOD. Sin embargo, es importante reconocer las limitaciones del diseño retrospectivo, el pequeño tamaño de la muestra y el corto tiempo de seguimiento estudiado.

TROMBOSIS

PB-136. Manejo del síndrome antifosfolípido catastrófico primario con afectación de grandes vasos y trombocitopenia severa

L. Amu Hernández¹; A. Tugues Peiró¹; C. Marzo Alonso¹; A. Blanquero Porras²; P. Monteagudo Aguilar³; R. Santoja Rubio¹; I. Delgado Español¹; E. Vicente Pascual¹; C. Chávez Parada¹; A. Pimentel Feliciano¹; A. Sopena Murillo¹; M. Teixidó Amorós¹

Servicios de ¹Hematología y Hemostasia, de ²Análisis Clínicos, y de ³Medicina Interna. Hospital Universitari Arnau Vilanova. Lleida

Introducción: El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFc) se caracteriza por afectación trombótica en microcirculación principalmente, y por respuesta sistémica inflamatoria en órganos lesionados, dando lugar a fallo multiorgánico. La mitad de los casos se asocian a causas secundarias.

Objetivo: Describir un caso de SAFc con afectación de grandes vasos y su manejo terapéutico.

Métodos: Varón de 23 años que presenta dolor abdominal y claudicación intermitente de tres semanas de evolución. En la exploración física, cianosis y ausencia de pulsos distales bilaterales, y en extremidad inferior derecha, livedo reticularis. No se identifican *triggers*. A nivel analítico, trombocitopenia ($12 \times 10^9/L$), rPTTa 2.15, DD 840, anticoagulante lúpico positivo, anticuerpo anticardiolipina IgG 22 GPL, anticuerpo β 2glicoproteína IgG 20 GPL. Sin hallazgos de hemólisis ni esquistocitos en sangre periférica. En angio TC de arterias coronarias, infarto de miocardio septal y trombo apical en ventrículo izquierdo. En angio TC de aorta, oclusión aortoiliaca bilateral infrarrenal (síndrome de Leriche), oclusión del tercio distal en arteria femoral profunda derecha y múltiples áreas de estenosis en arteria poplítea izquierda.

Resultados: Se sugiere probable SAFc por afectación de más de tres órganos y primera determinación de anticuerpos antifosfolípidos triple positivo con títulos bajos (GPL < 40). Por áreas de estenosis en ramas de aorta, se realizó PET-TC sin identificar lesiones tipo vasculitis. Ante probable SAFc y afectación de órganos vitales, se inició anticoagulación, inmunosupresión, plasmaféresis e inmunoglobulinas. La anticoagulación se inició con heparina de bajo peso molecular (HBPM), dosis ajustada según recuento de plaquetas. Tras una semana en tratamiento, se añade ciclofosfamida (CFM) por isquemia en riñón izquierdo, consiguiendo estabilidad (Figs. 1-3, ver página siguiente).

Conclusiones:

1. El manejo del SAFc se basa en triple terapia: anticoagulación, inmunosupresión, plasmaféresis o inmunoglobulinas. En casos refractarios, se puede añadir CFM, rituximab o eculizumab.
2. Las guías recomiendan anticoagular con heparina al menos la primera semana, por su acción antitrombótica, antiinflamatoria y fibrinolítica.
3. La trombocitopenia no debería limitar el inicio de anticoagulación en el SAFc. Se puede ajustar la dosis de HBPM según recuento de plaquetas.

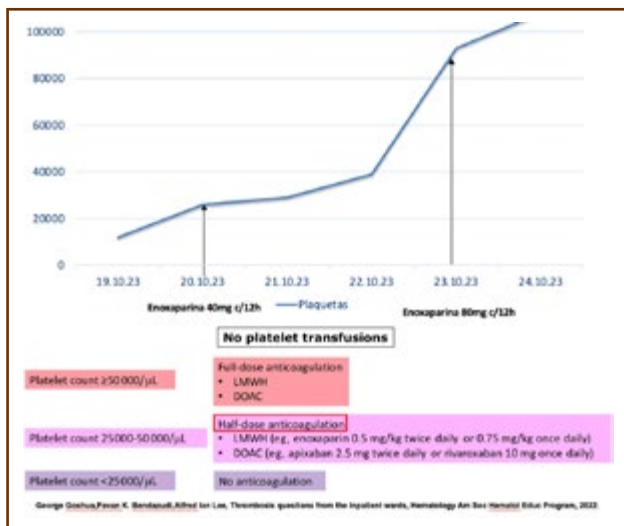


Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.

Tabla 1. Criterios SAF catastrófico

1. Evidencia clínica de afección de tres o más órganos, sistemas o tejidos^(a)
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 al menos un órgano^(b)
4. Confirmación analítica de la presencia de AAF (AL o AAC)^(c)

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 trombosis después de la primera, pero antes de un mes, pese a anticoagulación

(a) Generalmente evidencia clínica de trombosis, 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 mmHg) y/o proteinuria (> 500 mg/24 horas). (b) Para la confirmación anatomopatológica, deben estar presentes signos de trombosis, aunque en ocasiones puede coexistir una vasculitis. (c) Si el paciente no ha sido diagnosticado previamente de SAF, la confirmación analítica requiere de la presencia de AAF sea detectada en dos o más ocasiones, separadas al menos 12 semanas (no necesariamente en el momento de la trombosis), según los criterios preliminares para la clasificación de SAF definitivo.
 Tabla adaptada. Soto Ortega I, Alvarez Román M. Hemostasia y trombosis en la práctica clínica.

PB-137. Flegmasia cerulea *dolens*, a propósito de un caso

J. C. de la Rosa García; B. Díaz Roldán; J. F. Domínguez Rodríguez

Hospital Universitario Juan Ramon Jiménez. Huelva

Introducción: La flegmasia alba *dolens* (FAD) y la flegmasia cerulea *dolens* (FCD) son complicaciones poco comunes de un tromboembolismo venoso masivo agudo y tienen una alta morbilidad asociadas, siendo indispensable un diagnóstico y tratamiento precoz. En el 20-40 % de los casos, la flegmasia se ha asociado con procesos neoplásicos subyacentes, pero también con otros estados de hipercoagulabilidad (cirugía, trauma, embarazo, etc.).

Objetivo: Presentamos el caso clínico de un paciente de 52 años con antecedentes de carcinoma de la unión gastroesofágica estadio IV en progresión con carcinomatosis peritoneal, metástasis ováricas (Tumor de Krukenberg) y ganglionares en seguimiento por la unidad de Cuidados Paliativos. Acudió al servicio de Urgencias, derivada por su Médico de Atención Primaria, para descartar posible Trombosis Venosa Profunda (TVP) en miembro inferior izquierdo (MII).

Métodos: A la exploración la paciente presenta edema, leve dolor a la palpación, coloración cianótica a nivel distal y frial-

dad notable en el miembro afecto con pulsos pedios disminuidos. Las pruebas complementarias reflejan un ascenso del dímero-D (20458 ng/mL) y en la ecografía Doppler (Fig. 1) se constata “extensa trombosis venosa profunda aguda que se extiende desde la vena poplítea izquierda hasta la vena iliaca externa ipsilateral, además compromiso del sistema venoso superficial con presencia de trombosis en vena safena mayor”.

Resultados: El cuadro de flegmasia suele iniciarse en forma de FAD, que se caracteriza por trombosis del sistema venoso profundo. Se presenta con la tríada de edema, dolor y palidez sin signos de cianosis o compromiso tisular. Posteriormente acontece la FCD, en la que se suma el compromiso del sistema venoso superficial y colateral, lo que provoca una congestión venosa grave que induce al colapso del sistema arterial secundariamente y finaliza con la isquemia aguda y gangrena si no se resuelve el cuadro. Su característica más característica es la presencia de cianosis (“cerúlea”). La conjunción de la clínica de la paciente y las pruebas complementarias permitieron asumir el diagnóstico de *flegmasia cerúlea dolens*. El tratamiento de esta afección implica anticoagulación, trombólisis dirigida por catéter, trombectomía o cualquier combinación de las tres, según la gravedad de la presentación. En el caso de nuestra paciente por su situación compleja y terminal, fue finalmente desestimada para intervencionismo por parte de Cirugía Vasculor y finalmente tras ingreso temporal en Unidad de Cuidados Paliativos sigue tratamiento con anticoagulación oral en domicilio y estable clínicamente.

Conclusiones:

1. El papel de los valores analíticos como el Dímero D permitió orientar la segunda prueba diagnóstica (Eco-Doppler) en lugar de otras más invasivas disponibles (angioTC) suponiendo un beneficio en seguridad de la paciente.
2. Este caso resalta la importancia y beneficio de la anticoagulación profiláctica en pacientes con numerosos factores de riesgo protrombótico.
3. Actualmente tras revisión bibliográfica, no hay consenso para el tratamiento de esta condición, lo que invita a compartir los casos clínicos que se presentan. Aunque
4. Es importante destacar que la implementación tardía de procedimientos como la trombectomía no debería retrasar la administración precoz de anticoagulación sistémica.



Fig. 1.

PB-138. Tratamiento y complicaciones de la trombosis venosa portal: ¿cómo, cuánto y a quién?

M. Fernández Pérez; M. Gabilondo; C. Pisón Herrero; Á. Pereda Vicandi; M. Ezkurra Ibarra; A. Pradera Goikoetxea; L. Salcedo Cuesta; J. M. Guinea de Castro

Hospital Universitario Araba. Gasteiz, Araba

Introducción: La trombosis venosa portal (TVP) es una patología que representa la complicación trombótica más frecuente del sistema vascular hepático. Es una oclusión del sistema venoso portal y sus ramas, pudiendo ser asintomática o dar lugar a hipertensión portal (HTP). Es una complicación frecuente en pacientes con cirrosis (8-20 %), pudiendo darse también en pacientes no-cirróticos por un proceso inflamatorio, estado de hipercoagulabilidad o síndrome mieloproliferativo, entre otras causas. El tratamiento de la TVP es complicado, por su heterogeneidad clínica, debiéndose en todo momento adecuar el mismo a las características clínicas del paciente y de la trombosis.

Objetivo: El objetivo principal es analizar el tratamiento empleado y las complicaciones en pacientes con TVP en nuestro centro.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, del Hospital Universitario de Araba (HUA). Se seleccionaron los pacientes diagnosticados de TVP entre el 1/01/2016-31/12/2021. Las variables que se recogieron, mediante la revisión retrospectiva de la historia clínica, en un cuaderno de recogida de datos (CRD) fueron: sexo, edad, tipo de TVP, factores condicionantes, dímero D (DD) al diagnóstico y tras el tratamiento, tipo de tratamiento y duración del mismo, eventos y complicaciones de los pacientes y secuelas clínicas y por imagen de los mismos.

Resultados: Se seleccionaron 28 pacientes, de los cuales el 46,43 % eran hombres y el 53,57 % mujeres. Con una edad media de 67,2 años. El 17,86 % de los pacientes tuvieron una TVP idiopática y el 82,14 % secundaria. Entre los factores condicionantes para el desarrollo de TVP secundaria se encontraban en un 25 % la cirrosis, en un 10,71 % la pancreatitis y en un 7,14 % la colangitis séptica, entre otros. Respecto a parámetros analíticos, se solicitó estudio de trombofilia en todos los pacientes, resultando positivo en un 28,57 % de ellos. Del total de pacientes, un 17,85 % tenían anticoagulante lúpico positivo y un 3,57 % déficit de proteína C, déficit de proteína S y déficit de antitrombina. Se solicitó dímero D al diagnóstico, siendo positivo en el 64,28 % de los pacientes. El gen de HPN resultó positivo en el 3,57 % de los pacientes (Tabla 1, ver página siguiente). Respecto al tratamiento anticoagulante, se inició tratamiento en el 96,42 % de los pacientes. En un 75 % con anti vitamina K, en un 14,28 % anti vitamina K y heparina, en un 3,57 % heparina únicamente y en otro 3,57 % anti vitamina k y eculizumab. En un 39,28 % de los pacientes el tratamiento fue indefinido, con un 28,57 % de los pacientes con 6 meses de tratamiento y en el 14,28 % se prolongó más allá de los 12 meses (Tabla 2, ver página siguiente). Respecto a las complicaciones derivadas del tratamiento, un 64,28 % de los pacientes no presentaron eventos, un 10,71 % presentaron hemorragia digestiva alta, un 7,14 %

Tabla 1. Características generales de los pacientes del estudio	
Características clínicas	Total = 28 pacientes
Sexo	Hombre: 46,43 % (13) / Mujer: 53,57 % (15)
Edad media	67,2 años
Tipo de evento	Idiopático: 17,86 % (5) Secundario: 82,14 % (23)
Factores condicionantes	Cirrosis: 25 % (7) Pancreatitis: 10,71 % (3) Colangitis séptica: 7,14 % (2) Cáncer de páncreas: 7,14 % (2) Trombofilia: 7,14 % (2) Inmovilización por fractura: 7,14 % (2) Cirugía abdominal: 3,57 % (1) Tratamiento anticonceptivo: 3,57 % (1) Amebiasis gastrointestinal: 3,57 % (1) Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN): 3,57 % (1) Hemangioma cavernoso con HTP: 3,57 % (1) Idiopático: 17,86 % (5)
Dímero D al diagnóstico	No solicitado: 32,14 % (9) < 500: 3,57 % (1) 500-5000: 42,85 % (12) 5001-10 000: 10,71 % (3) > 10 000: 10,71 % (3) Media: 4552
Dímero D tras tratamiento	No solicitado: 32,14 % (9) < 500: 32,14 % (9) 500-5000: 35,71 % (10) 5001-10 000: 0 > 10 000: 0 Media: 428
HPN y JACK2	Positivo: 3,57 % (1) Negativo: 96,42 % (27)
Estudio de trombofilia	Negativo: 71,43 % (20) Déficit de proteína S: 3,57 % (1) Déficit de proteína C: 3,57 % (1) Déficit de antitrombina: 3,57 % (1) Anticoagulante lúpico positivo: 17,85 % (5)

Tabla 2. Tratamiento empleado en los pacientes del estudio y su duración	
Tratamiento anticoagulante	Total = 28 pacientes
Inicio tratamiento	Antivitamina K: 75 % (21) Antivitamina K + heparina: 14,28 % (4) Heparina: 3,57 % (1) Antivitamina K + eculizumab: 3,57 % (1) No tratamiento: 3,57 % (1)

Continúa en la columna siguiente

Tabla 2 (Cont.). Tratamiento empleado en los pacientes del estudio y su duración	
Tratamiento anticoagulante	Total = 28 pacientes
Duración del tratamiento	Indefinido: 39,28 % (11) 6 meses: 28,57 % (8) 12 meses: 3,57 % (1) 18 meses: 3,57 % (1) 24 meses: 3,57 % (1) No iniciado: 3,57 % (1) Hasta <i>exitus</i> : 21,74 % (5)
Cambio anticoagulante a Adiro indefinido	Sí: 21,74 % (5) No: 82,14 % (23)
Reinicio de tratamiento anticoagulante	Sí: 18,18 % (2/11)

Tabla 3. Complicaciones que desarrollaron los pacientes del estudio durante el tratamiento	
Complicaciones	Total = 28 pacientes
Eventos durante el tratamiento	Ninguno: 64,28% (18) Hemorragia digestiva alta: 10,71% (3) Hematoquecia: 7,14% (2) Colitis isquémica: 3,57% (1) Infartos esplénicos tras suspensión del tratamiento: 3,57% (1) Ascitis secundaria: 3,57% (1) Colecistitis aguda: 3,57% (1) Retrombosis: 3,57% (1)
Secuelas clínicas	No: 53,57% (15) Persistencia de trombosis: 21,42% (6) Hipertensión portal (HTP): 14,28% (4) Progresión de la trombosis: 7,14% (2) Cavernomatosis portal: 3,57% (1)
Resolución por imagen	Sí: 64,28% (18) No: 35,71% (10)

hematoquecia y un 3,57 % colitis isquémica, entre otros. Al año del inicio del tratamiento, un 53,57 % de los pacientes no presentaron secuelas clínicas, con un 21,42 % de los pacientes con persistencia de trombosis, con un 14,28 % HTP, un 7,14 % progresión de la trombosis y un 3,57 % cavernomatosis portal. En un 64,28 % de los pacientes hubo resolución de la TVP por imagen (Tabla 3).

Conclusiones: El tratamiento de la TVP es todo un resto. La anticoagulación es la primera opción en estos pacientes, sin embargo, su empleo debe ser individualizado, por las complicaciones y comorbilidades que pueden desarrollarse. Se necesitan más estudios para mejorar el manejo de la TVP.

PB-139. Descripción de una serie de casos con deficiencia de la proteína S en el área sanitaria de Toledo

A. Camacho Valencia, R. Crozzoli, A. Guerrero Díez, M. de la Torre de la Paz, N. Rollón Simón, N. A. Urdiales, M. de la O Abío Calvete, A. Rodríguez Alén, M. P. Miguel Pérez, M. M. García-Patos, M. J. González Díaz, R. López Torremocha, P. Palmeiro Felipe, R. Garrido Bellvis, J. Cuesta Tovar

Hospital Universitario de Toledo. Toledo

Introducción: La deficiencia de proteína S(PS) es un trastorno de la coagulación asociado a un mayor riesgo de eventos tromboticos. Puede ser adquirida (embarazo, hepatopatía, etc.) o heredada de manera autosómica dominante. La deficiencia de PS heredada se divide en los tipos I y III, que son los más comunes; y el tipo II, muy poco frecuente debido a la dificultad de su diagnóstico. La edad en la que se establece la primera trombosis varía. Mientras que en los homocigotos ocurre en periodo neonatal en forma de *purpura fulminans*, en los heterocigotos suele ocurrir antes de los 45 años. Establecer el diagnóstico de un déficit de PS heredado puede ser dificultoso. Sin embargo, es de vital importancia conocerlo para poder realizar un buen manejo terapéutico del paciente. Conocer las características clínicas y demográficas de la deficiencia de PS hereditaria en el área sanitaria de Toledo.

Metodología: Estudio descriptivo y retrospectivo con pacientes con deficiencia hereditaria de la PS, con seguimiento y tratamiento en nuestro centro. Los datos se recogieron de las historias clínicas de un total de 39 pacientes comprendidos entre los 7 y 90 años.

Resultados: El estudio incluye un total de 39 pacientes ($n = 39$), 23 mujeres y 16 hombres, con una mediana de edad de 46 años. El principal motivo para estudiar a los pacientes fue por antecedentes familiares en el 48,71 % (19) de los casos, seguido por historia personal de trombosis en un 46,15 % (18). Una paciente fue estudiada por problemas obstétricos y otra en el seno del estudio de una enfermedad desmielinizante. El 35,89 % (14) de los pacientes estudiados presentaban un déficit tipo I, frente al 33,3 % (14) que presentaban déficit tipo III. El 30,76 % (12) restante no se pudo determinar el tipo. De todos los pacientes estudiados, el 51,28 % (20) tuvieron episodios tromboticos, siendo la media de edad del primer episodio de 40,35 años. De los 32 episodios tromboticos documentados, la mayoría ocurrieron en territorio venoso: 18 TVP, 6 trombosis venosa superficial (TVS), 4 TEP con o sin TVP, una trombosis de la vena ovárica y otro paciente con trombosis venosa de la rama temporal superior del ojo derecho. Tan solo se documentaron 2 accidentes cerebrovasculares (ACVA). La mayoría de las trombosis (20) ocurrieron sin un desencadenante claro. El resto, tras inmovilización (4), durante la toma de anticonceptivos (3), tras cirugía (2), en la gestación (2) o en el seno del COVID-19 (1). Casi la mitad de los pacientes tuvieron más de un episodio de trombosis, la mayoría en forma de TVP de extremidades inferiores. En cuanto al tratamiento inicial, el 57,89 % (11) recibieron heparina de bajo peso molecular (HBPM), el 21,05 % (4) recibieron HBPM seguida de acenocumarol

marol y se pautó antiagregación en el 21,05 % (4) de los pacientes. La mayoría de los pacientes que tuvieron un evento trombotico continuaron con tratamiento a largo plazo: El 65 % (13) con acenocumarol, el 20 % (4) con aspirina a dosis bajas y un paciente con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) (Figs. 1-3).



Fig. 1.

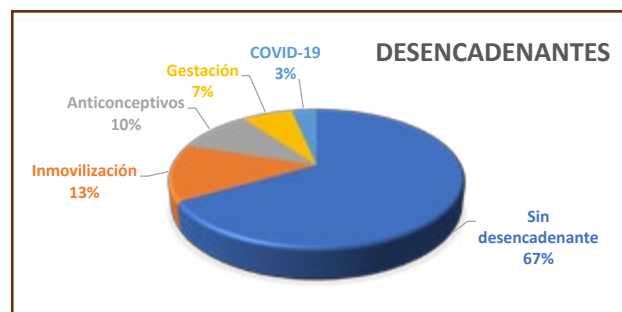


Fig. 2.

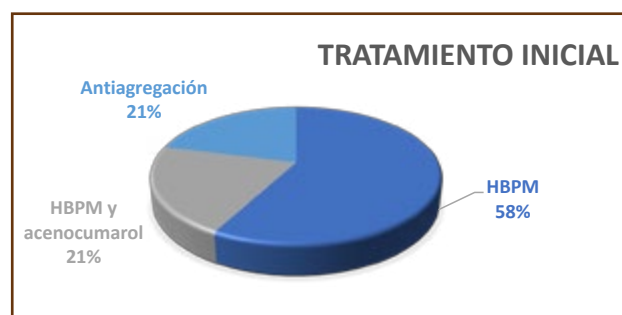


Fig. 3.

Conclusiones: En nuestra experiencia, los pacientes con déficit de PS presentaron trombosis graves, a menudo recurrentes y a edades tempranas. La mayoría de los episodios afectaron al sistema venoso, especialmente de extremidades inferiores y, además, fueron habituales las trombosis superficiales, a menudo mal documentadas. Asimismo, la mayoría de los pacientes recibieron anticoagulación o antiagregación indefinidas. Tan solo un paciente recibió ACOD, probablemente debido a la no financiación de estos fármacos en trombosis venosas en nuestro medio.

PB-140. Trombosis asociada a PICC en una cohorte de 549 pacientes oncohematológicos: implicación de la ruta de contacto

M. Pacheco Rodríguez¹, M. Sánchez Cánovas¹, C. Bravo Pérez¹, R. Cifuentes Riquelme¹, J. Pagán Escribano¹, Á. Cos Zapata¹, J. Bayona Jiménez¹, A. Miñano Navarro², J. J. Rojo-Carrillo², F. Ayala Rodríguez¹, M. L. Lozano Almela¹, J. Corral de la Calle², M. E. de la Morena Barrio²

¹Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ²Centro Regional de Hemodonación. IMIB-Pascual Parrilla. CIBERER-ISCIII. Murcia

Introducción: Los catéteres venosos centrales de inserción periférica (PICC) se utilizan frecuentemente para administrar tratamientos antineoplásicos y nutrición parenteral, permitiendo evitar las venopunciones. Una de las mayores complicaciones de los PICC es la trombosis, cuya incidencia no está muy bien definida ni bien caracterizada. Dado que la ruta de contacto de la coagulación y en particular su primer elemento, el FXII, se activa por superficies cargadas negativamente y artificiales, parece razonable estudiar este elemento en relación con los procesos trombóticos asociados a PICC. Particular interés tiene, el polimorfismo c.-4C > T del gen *F12*, regulador de niveles de FXII y con alta prevalencia (MAF = 0,35, GnomAD), puesto que la deficiencia de FXII se ha asociado con protección anti-trombótica.

Objetivo: Caracterizar las trombosis clínicas asociadas a PICC en una cohorte de pacientes oncohematológicos y valorar el papel del polimorfismo *F12* c.-4C > T en el desarrollo de la misma.

Metodología: Se analizó retrospectivamente una cohorte de 468 pacientes con 549 PICCs implantados en el servicio de Oncología/Hematología entre enero de 2019 y diciembre de 2020. Se recogieron datos demográficos, clínicos, incidencia de trombosis, tiempo hasta la aparición de trombosis, tipo de PICC y motivo de inserción. El periodo de seguimiento fue de 12 semanas. Se genotipó el *F12* c.-4C > T mediante sondas Taqman.

Resultados: El 58,5 % eran enfermos oncológicos siendo la patología más prevalente el cáncer colorrectal (43,6 %). En el 41,5 % restante, el linfoma fue la patología más frecuente (43,9 %). El motivo más común de inserción de PICC fue la necesidad de infusión de tratamientos frecuentes de infusión larga (58,1 %). Durante el periodo de seguimiento 19 casos presentaron trombosis asociada a PICC (3,5 %). En 4 casos (21,1 %) se objetivó trombosis concomitante en la yugular. La mediana de tiempo transcurrido entre la inserción del PICC y la trombosis fue de 3 semanas. Aunque hubo mayor incidencia de trombosis en los casos oncológicos que hematológicos, las diferencias no fueron significativas, como tampoco ocurrió con el resto de variables analizadas (Tabla 1). La trombosis del PICC se relacionó con progresión de la patología de base en el 10,5 %. El genotipo c.-4C/C, asociado a mayores niveles de FXII, estaba sobre-representado en los pacientes con trombosis (76 % vs 59 %) aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística ($p = 0,150$).

Tabla 1.

		No trombosis de PICC	Trombosis de PICC	<i>p</i>
Especialidad solicitante	Oncología	307 (95,6 %)	14 (4,4 %)	0,171
	Hematología	223 (97,8 %)	5 (2,2 %)	
Lado de inserción del PICC	Derecho	403 (96,4 %)	15 (3,6 %)	0,77
	Izquierdo	127 (96,9 %)	4 (3,1 %)	
Sexo	Hombre	297 (96,7 %)	10 (3,3 %)	0,769
	Mujer	233 (96,3 %)	9 (3,7 %)	
Tipo de PICC	Alto flujo	147 (97,4 %)	4 (2,6 %)	0,522
	Bajo flujo	383 (96,2 %)	15 (3,8 %)	
Número de luces del PICC	1	382 (96,2 %)	15 (3,8 %)	0,554
	2	74 (96,1 %)	3 (3,9 %)	
	3	74 (98,7 %)	1 (1,3 %)	
Motivo de inserción del PICC	Terapia vesicante	65 (97 %)	2 (3 %)	0,905
	Mal acceso venoso periférico	105 (96,3 %)	4 (3,7 %)	
	Terapia que requiere infusión continua	307 (96,2 %)	12 (3,8 %)	
	Otros	53 (98,1 %)	1 (1,9 %)	

Conclusiones: El estudio de las trombosis clínicas asociadas a PICC realizado en una gran cohorte de pacientes mostró una baja incidencia de esta complicación (3,5 %), con una aparición tardía (3 semanas) y alta frecuencia de trombosis en otras localizaciones concomitantes (21 %). Ninguno de los parámetros clínicos evaluados mostró una asociación significativa con la trombosis. Estos resultados motivan el estudio de otros factores, como los genéticos, como potenciales moduladores del riesgo trombótico en estos pacientes. La mayor prevalencia del genotipo c.-4C/C del *F12* asociado a mayores niveles de FXII (120 % frente a 80 %), en pacientes con trombosis asociada a PICC, anima a estudiar en este contexto la ruta de contacto, valorar su impacto en el desarrollo de trombosis y plantear el uso de nuevas terapias antitrombóticas dirigidas a los elementos de esta ruta.

Financiación: PI21/00137-ISCIII&UE; 21886/PI/22-Fundación Séneca; IMIB Intramural 2022 & SETH/FETH.

PB-141. Recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con estudio de trombofilia positivo

K. A. Herrera Robles, G. X. Aguilar Monserrate, P. Fuentes García, C. Bombín Canal, M. J. Cebeira Moro, L. M. Gómez García, M. J. Peñarrubia Ponce, A. Tamayo Velasco, M. C. Pérez Martínez, S. Y. Urrutia Rodríguez, J. C. Caballero Berrocal, R. Cuello García, I. de la Fuente Graciani, A. García de Coca, E. Golvano Guerrero, S. Pérez González

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Introducción: La trombofilia se asocia con una mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Estas alteraciones están presentes en aproximadamente 5-10 % de la población general. Se pueden detectar hasta en un 45 % de los pacientes con ETV. Las diferentes trombofilias hereditarias tienen una predisposición trombótica heterogénea, según diferentes estudios. Además, la trombofilia puede influir potencialmente en la terapia inicial como a largo plazo de ETV. La recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) tiene un origen multifactorial. En general, se estima que el riesgo a 10 años de recurrencia de TEV oscila entre el 5 y el 25 %. La duración de la terapia anticoagulante también se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia; en los pacientes tratados durante más de un año, el riesgo de recurrencia es de aproximadamente el 15 %.

Objetivo: Determinar la prevalencia de recurrencia de ETV en pacientes con diagnóstico de trombofilia hereditaria.

Materiales y métodos: Se valoró pacientes ingresados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) por cualquier motivo, desde 1 de enero del 2016 hasta el 28 de noviembre del 2022. En la plataforma de registro hospitalario del HCUV. Dichos pacientes, tenían como parte de antecedente un diagnóstico de trombofilia, codificados según el CIE-9-MC y CIE-10. Dentro el diagnóstico de trombofilia se incluía la deficiencia de proteína C y S (PC, PS), mutación del Factor V Leiden (FVL), mutaciones del gen protrombina G20210A (PT), deficiencia de antitrombina III (ATIII) y positividad para el anticoagulante lúpico (AL). Del total, 77 pacientes cumplían los criterios de inclusión del estudio (edad al diagnóstico de la trombofilia entre 14 y 70 años, contar con estudio confirmatorio). Se determinó la prevalencia de la recurrencia de ETV en pacientes con antecedente de ETV y estudio de trombofilia positivo.

Resultados: Se realizó una búsqueda en la base de datos hospitalaria, obteniendo 77 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. De los 77 individuos, 43 varones (55,8 %) y 34 mujeres (44,2 %) con una mediana de edad de 53 años (rango: 15-69). Los 77 pacientes se realizó un estudio de trombofilia, posterior al diagnóstico de ETV. Presentado la siguiente frecuencia, mutación FVL 36,4 % (28 pacientes), PT 7,8 % (17 pacientes), AL 6,9 % (15 pacientes), PS 3,7 % (8 pacientes), PC 2,3 % (5 pacientes) y ATIII 1,8 % (4 pacientes). Presentó al menos una recidiva de la ETV el 42,9 % (33 pacientes), presentado mutación FVL 54,5 % (18 pacientes), PT 15,2 % (5 pacientes), AL 18,2 % (6 pacientes), PS 6,1 % (2 pacientes), PC 6,1 % (2 pacientes) y ATIII 0 %. Al

momento del segundo episodio de ETV, se encontraban con tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol el 66,7 % (22 pacientes), 3,0 % (1 paciente) con rivaroxabán, 3,0 % (1 paciente) con edoxabán, y nueve pacientes no tenían tratamiento anticoagulante (27,3 %). Con una mediana desde el primero episodio de 4 años.

Conclusiones: Según con el análisis realizado hay alta recurrencia de ETV (42,9 %), siendo la TVP la forma de trombosis más frecuente. La mutación heterocigota del FVL fue la más común en pacientes con ETV, al igual que ocurre en la población general. Presentando esta mutación una mayor recurrencia de enfermedad tromboembólica. Presentando una prevalencia del 54,5 % en la cohorte de pacientes. La prevalencia a nivel europeo y español de recurrencia de ETV oscila entre un 5-25 %, esto se contrasta con los datos obtenidos. Observando casi un doble de prevalencia en los pacientes estudiados, esto puede verse influenciado por la muestra analizada. En los pacientes con recurrencia de ETV, la mayoría se encontraba bajo tratamiento anticoagulante con acenocumarol, con respecto anticoagulantes de acción directa.

PB-142. Hemorragia suprarrenal bilateral en paciente con síndrome antifosfolípido

M. Osorio Manyari¹, S. Marcellini Antonio¹, J. Elizaga Corrales², M. Mosquera Tapia¹, S. Carvajal Altamiranda¹, P. Jiménez Montero¹

¹Hospital General de Segovia. Segovia. ²Hospital Universitario Ruber Juan Bravo. Madrid

Introducción: El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune en el que casi la mitad de ellos son de causa primaria y alrededor del 35 % son secundarios a Lupus eritematoso sistémico (LES). El SAF predispone a un estado protrombótico, caracterizado por afectar venas y arterias, de mediano y gran calibre; así como prácticamente cualquier órgano del cuerpo. Por lo que presenta diversas manifestaciones clínicas.

Objetivo: Describir el enfoque terapéutico multidisciplinar para el hematoma suprarrenal bilateral secundario a síndrome antifosfolípido.

Métodos: Los datos han sido extraídos de programas informáticos del Hospital General de Segovia.

Resultados: Varón de 62 años con antecedentes de accidente isquémico transitorio, lupus eritematoso cutáneo y SAF desde hace 10 años. Antiagregado con ácido acetilsalicílico (AAS) 100mg por vía oral (VO) y anticoagulado con acenocumarol con tiempo en rango terapéutico de 95,1 %. Paciente acude por dolor abdominal de una semana de evolución, TC abdominal reveló la presencia de un hematoma suprarrenal derecho de 50 mm y otro pequeño suprarrenal izquierdo. Las pruebas de laboratorio muestran hemoglobina (Hb): 11,5 g/dL, plaquetas: $64 \times 10^9/L$ (IPF 15,8 %) y en frotis: varios agregados plaquetarios. Ante clínica de hemorrágica reemplazamos anticoagulación oral por HBPM profiláctica; sin embargo, 4 días después, dolor abdominal aumenta y en nuevo TC abdominal describen: aumento del tamaño del hematoma en la

glándula suprarrenal izquierda. Con estos hallazgos, suspendimos HBPM y AAS, por posibilidad de intervención quirúrgica. Durante la hospitalización, las plaquetas disminuyeron a $39 \times 10^9/L$ y la Hb a 8,5 g/dL sin evidencia de nuevo sangrado. Dado el antecedente de SAF, realizamos nuevos anticuerpos antifosfolípidos, evidenciándose: anticardiolipina IgG 59,4 GPL/mL, beta 2 glicoproteína IgG 246 U/L, Ratio Normalized Silica Clotting Time (RN-SCT) 3,23 y Ratio Normalized dilute Russell's Viper Venom Time (RN-dRV-VT) 3,21. Al ser triple positivo, iniciamos anticoagulación con heparina sódica. Sin embargo, las plaquetas siguieron descendiendo hasta $27 \times 10^9/L$, incluso después de la administración de bolos de dexametasona y gammaglobulina intravenosa. En el día +12 de ingreso, ante anti-Smith y PM-Scl positivo se establece el diagnóstico de LES, por lo que se inició hidroxycloquina 200 mg/12 horas VO, metilprednisolona 1 mg/kg al día y AAS 100 mg. Un día después presentó ascenso de plaquetas a $48 \times 10^9/L$ y en 10 días $146 \times 10^9/L$ plaquetas, siendo dado de alta con HBPM, antiagregación, corticoterapia e hidroxycloquina (Fig. 1).

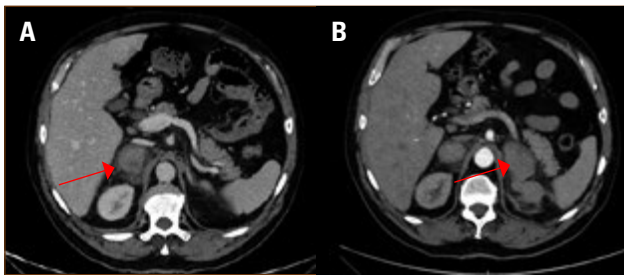


Fig. 1. A. Imagen compatible con hematoma en evolución en suprarrenal derecha de hasta 50 mm (ver flecha); engrosamiento inferior de suprarrenal izquierda con líquido en gotiera que sugiere pequeño hematoma dado el hallazgo contralateral. B. Importante aumento de tamaño del hematoma en glándula suprarrenal izquierda, con dimensiones de $84 \times 47 \times 53$ mm (ver flecha), sin observar focos de extravasación de contraste que indiquen sangrado activo. Persiste imagen de hematoma suprarrenal derecho con dimensiones similares al estudio previo.

Conclusiones: Presentamos un paciente diagnosticado de SAF triple positivo con hemorragia de glándulas suprarrenales secundario a infarto hemorrágico por trombosis de las venas suprarrenales. Los pilares de tratamiento son: la inmunosupresión (hidroxycloquina y corticoides), que evita la destrucción de plaquetas; la anticoagulación y la antiagregación, evitando de esta manera las complicaciones trombóticas causante de hemorragia.

PB-143. Informe de un caso en paciente con angioedema hereditario y síndrome de Samter tratado con anticoagulante de acción directa anti-Xa (rivaroxabán), secundario a angioplastia por cardiopatía isquémica y monitoreado con prueba oportuna de anti-Xa

F. Vidal Martínez¹, M. E. Jaime Capetillo², B. S. Zúñiga Ascencio³, M. J. Castillejos López⁴, P. Martel Palomo

¹Servicio de Cardiología, ²Laboratorio Clínico, ³Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, y ⁴Servicio de Epidemiología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Ciudad de México, México

Introducción: El angioedema hereditario (AEH) es una patología de tipo genético causado por un déficit del inhibidor del complemento (C1-INH). La incidencia del AEH combinada con síndrome de Samter (SxS) es baja, dificultando el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Objetivo: Prevenir la trombosis intra *stent* en paciente con AEH, SxS y cardiopatía isquémica posterior a angioplastia coronaria.

Métodos: Se presenta un caso clínico de paciente del sexo femenino de 67 años de edad con AEH por deficiencia del inhibidor C1-INH del complemento y SxS presentando alergia a la aspirina. En 2016 manifiesta complicaciones se medica con nandroparina 2850 UI/24 horas. Cardiopatía isquémica de 3 años de evolución, se somete a cateterismo con presencia de lesión en coronaria derecha con colocación de *stent*. Se trata con clopidogrel 75 mg manifestando reacciones adversas propias del angioedema, posteriormente con ticagrelol 90 mg / 24 horas presentando a la evolución: disnea de esfuerzo y alergias. Bajo estas circunstancias se decide prescribir rivaroxabán 2,5 mg / 24 horas. Por las condiciones clínicas de la paciente el monitoreo por laboratorio debe ser estrecho para evitar complicaciones de sangrado o re trombosis que podrían poner en riesgo la vida.

Resultados: La paciente tras 6 meses de tratamiento rivaroxabán, se encuentra asintomática, no presenta dolor precordial, sin cambios electrocardiográficos de isquemia sin manifestaciones cardiovascular. Se acompaña con prueba oportuna de anti-Xa, previo al inicio del tratamiento y durante el mismo de manera dinámica ajustando dosis de acuerdo a los resultados mostrados ya que es clave el monitoreo en este grupo de pacientes que no se



Fig. 1.

encuentran dentro de la población especial; pero que el ajuste de dosis puede representar un reto en el seguimiento terapéutico de los pacientes con SxS que se presenta *per se* y todas las complicaciones que la paciente ha presentado. Se acompañó a la paciente con pruebas complementarias de gabinete sin datos de alerta. La paciente mencionada es obligada la terapia dual con Aspirina y Clopidrogel para evitar la trombosis *intrastent*; sin embargo, no es posible este manejo por el AEH y SxS se decide prescribir rivaroxabán, a partir de los resultados del estudio COMPASS y ATLAS ACS 2-TIMI 51. El rivaroxabán está indicado en la pre-

vención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (Fig. 1, ver página anterior).

Conclusión: La administración de rivaroxabán puede ser una alternativa de tratamiento segura para los pacientes con AEH y SxS que desarrollen cardiopatía, disminuyendo el riesgo retrombosis *intrastent*. Sin embargo, el seguimiento de laboratorio con pruebas que pongan de manifiesto algún riesgo de sangrado o retrombosis en esta paciente fue clave en el seguimiento terapéutico. Nuestra paciente con rivaroxabán ha evolucionado favorablemente durante los 6 meses de seguimiento.