

# XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

Ponencias y Comunicaciones

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

*Málaga, 26-28 de octubre de 2017*



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

**Thrombosis  
and  
Haemostasis**  
International Journal  
for Vascular Biology and Medicine

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

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



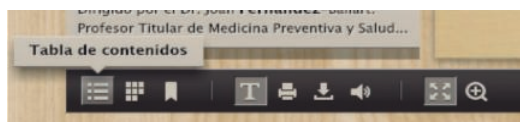
## Buscador

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

## MENÚ PARTE INFERIOR IZQUIERDA

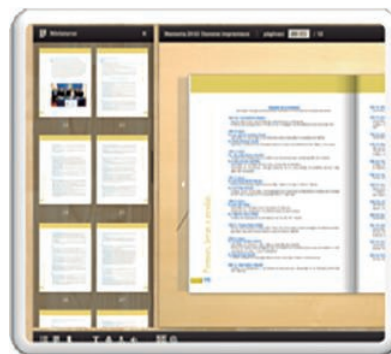
### Tabla de contenidos

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



### Miniaturas

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



## Marcadores

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



## Seleccionar texto

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

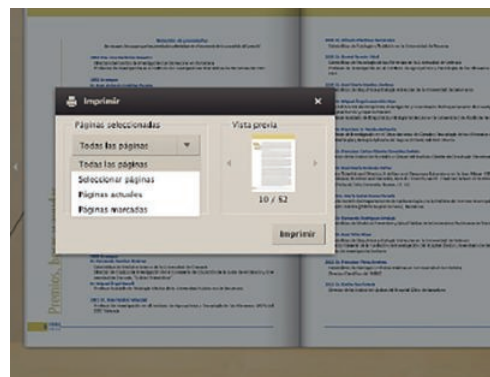


## Impresión

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

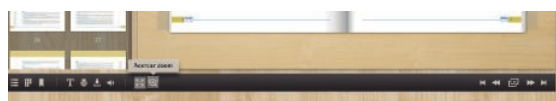
1. Imprimir toda la revista.
2. Imprimir las páginas marcadas.

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



## Zoom

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



## MENÚ PARTE INFERIOR DERECHA

### Pasapáginas

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

### Pase con diapositivas

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



ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º

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

e-mail: [edita@grupoaran.com](mailto:edita@grupoaran.com) - <http://www.grupoaran.com>

#### **Imprint**

© 2017. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

Spanish handout produced for and distributed in the Spanish market with the kind permission of Schattauer GmbH, Publishers for Medicine and Natural Sciences, Hoelderlinstr. 3, 70174 Stuttgart, Germany. Neither Schattauer GmbH, 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.

**Depósito legal:** M-34026-2012

# Comités

## Comité Organizador

### *Presidenta*

Ana Isabel Heiniger Mazo

### *Vicepresidenta*

M.<sup>a</sup> Eva Mingot Castellano

### *Vocales*

Alicia Bailén García

Manuel Barrios García

Concepción Bethancourt Mateos

Rosario Butrón Vila

M.<sup>a</sup> Ángeles Cuesta Casas

Antonio Jiménez Velasco

M.<sup>a</sup> José Moreno Rico

Manuel Isidro Muñoz Pérez

Silvia Negri Arjona

Macarena Ortiz Pareja

M.<sup>a</sup> Ángeles Palomo Bravo

M.<sup>a</sup> Jesús Pascual Cascón

Inmaculada Pérez Fernández

M.<sup>a</sup> Paz Queipo de Llano Temboursy

José Joaquín Ruiz Arredondo

Pedro Luis Ruiz Sánchez

Isabel Vidales Mancha

## Comité Científico

### *Presidenta*

M.<sup>a</sup> Victoria Mateos Manteca

### *Vicepresidente*

Ramón Lecumberri Villamediana

## Comité Científico de la SEHH

### *Presidenta*

M.<sup>a</sup> Victoria Mateos Manteca

### *Vocales*

Pere Barba Suñol

Teresa Bernal del Castillo

Francesc Boch Albareda

(coordinador del programa educacional)

Jorge Gayoso Cruz

M.<sup>a</sup> Teresa Gómez Casares

Antonio Jiménez Velasco

Alejandro Martín García-Sancho

Guillermo Martín Núñez

Carolina Moreno Atanasio

Enrique Ocio San Miguel

José M.<sup>a</sup> Raya Sánchez

Joaquín Sánchez García

Fermín Sánchez Guijo

Marta Torrebadella de Reynoso

## Comité Científico de la SETH

### *Presidente*

Ramón Lecumberri Villamediana

### *Vocales*

Pere Domènech Santasusana

José Ramón González Porras

José Hermida Santos

José Mateo Arranz

(coordinador del programa educacional)

M.<sup>a</sup> Eva Mingot Castellano

José Rivera Pozo



# Índice SETH

## Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

### **XVI LECCIÓN CONMEMORATIVA RICARDO CASTILLO-ANTONIO LÓPEZ BORRASCA .. 1**

- La proteína C: más que un anticoagulante natural  
F. España Furió ..... 3

### **PONENCIAS..... 9**

- Problemas prácticos en el tratamiento antitrombótico ..... 11
- Coagulopatías: novedades útiles en la práctica clínica habitual a corto y medio plazo ..... 27
- Laboratorio de hematología: avances diagnósticos y temas de actualidad ..... 45
- Genética en hemostasia y trombosis ..... 58
- Avances en trombosis venosa y arterial ..... 75
- Avances en el conocimiento de la función plaquetaria y su alteración congénita ..... 87

### **SESIÓN PLENARIA ..... 99**

### **COMUNICACIONES ORALES ..... 111**

- Conceptos básicos en hemostasia ..... 113
- Trombosis ..... 123
- Diátesis hemorrágica ..... 130
- Coagulopatías congénitas ..... 138
- Métodos de diagnóstico y marcadores..... 142
- Tratamientos antitrombóticos ..... 146

### **PÓSTERES..... 151**

- Trombosis ..... 153
- Tratamientos antitrombóticos ..... 174
- Métodos de diagnóstico y marcadores..... 190
- Plaquetas ..... 194
- Plaquetas/biología muscular ..... 206
- Diátesis hemorrágica..... 208
- Conceptos básicos en hemostasia ..... 213
- Coagulopatías congénitas ..... 214

### **PUBLICACIÓN..... 231**

- Conceptos básicos en hemostasia ..... 233
- Diátesis hemorrágica..... 234
- Plaquetas ..... 241
- Plaquetas/biología vascular ..... 246
- Tratamientos antitrombóticos ..... 247
- Trombosis ..... 255
- Coagulopatías congénitas ..... 259





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



## La proteína C: más que un anticoagulante natural

Francisco España Furió

Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

### Introducción

La hemostasia es el conjunto de procesos que mantienen la sangre en estado fluido. Cuando un vaso sanguíneo se rompe o daña, se ponen en marcha los mecanismos de la hemostasia primaria, contracción de la pared del vaso y adhesión de las plaquetas a la pared dañada y agregación de las plaquetas entre sí, y secundaria, formación y consolidación del coágulo de fibrina y su disolución.

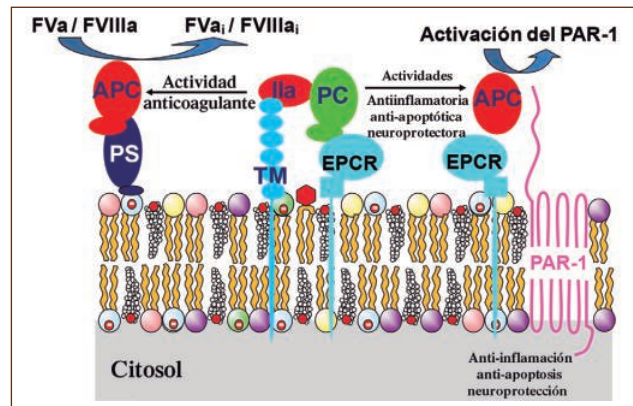
Paralelamente a la hemostasia primaria, se inicia la cascada de la coagulación, formada por consecutivas etapas en las que un factor activado cataliza la activación del siguiente factor, hasta la formación de la trombina y el coágulo de fibrina. Al ser reacciones enzimáticas, se necesita un control para evitar una coagulación generalizada, de lo que se encargan los sistemas anticoagulantes formados por la antitrombina (AT), el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y la vía de la proteína C (PC). Finalmente, el control y disolución del coágulo lo lleva a cabo el sistema fibrinolítico, encargado de degradar la fibrina en productos solubles.

### La vía de la proteína C

Esta vía se inicia nada más activarse la coagulación (1). Parte de la trombina formada inicialmente se une a su receptor específico, la trombomodulina (TM), situado en la superficie de la célula endotelial. Esta unión transforma a la trombina, una molécula con una potente actividad procoagulante, capaz de activar a los factores V, VIII, XIII y a las plaquetas, y de transformar al fibrinógeno en fibrina, en un potente anticoagulante, pues además de perder estas funciones, se transforma en un potente activador de la PC. La PC se une a otro receptor de la célula endotelial, el receptor endotelial de la PC (EPCR), lo cual aumenta aún más la velocidad de activación de la PC por el complejo trombina-TM. La PC activada (APC), puede ahora disociarse de su receptor EPCR y unirse a su cofactor, la proteína S (PS), la cual transporta a la APC a las superficies fosfolípídicas donde están teniendo lugar las reacciones de coagulación. Allí, la APC inactiva, por degradación proteolítica, a los cofactores Va y VIIIa, limitando la generación de trombina (Figura 1). Pero si la APC se mantiene unida al EPCR, puede expresar sus funciones citoprotectoras. Así, el complejo APC-EPCR es capaz de activar a otro receptor endotelial, el receptor activado por proteasas tipo 1 (PAR-1), iniciando de esta manera una serie de señalizaciones intracelulares que desembocan en acciones antiinflamatorias, antiapoptóticas y neuroprotectoras (2-4).

### Vía de la proteína C y trombosis

La relevancia clínica de la vía de la PC se hizo evidente tras la descripción de una clara asociación entre deficiencia de PC o PS y trombosis (5,6). Nuestro grupo describió el primer caso de un recién



**Figura 1.** Activación y funciones de la proteína C. La trombina (IIa) generada al activarse la coagulación y la proteína C (PC) se unen a sus respectivos receptores anclados en la superficie de la célula endotelial, trombomodulina (TM) y receptor endotelial de la PC (EPCR). La formación de este complejo cuaternario aumenta más de 20.000 veces la activación de la PC. La PC activada (APC) puede ahora disociarse de su receptor y unirse a la proteína S (PS), que la transporta a las superficies fosfolípídicas donde tienen lugar las reacciones de la coagulación, y allí inactiva por degradación proteolítica a los cofactores Va y VIIIa, inhibiendo la coagulación. Si la APC se mantiene unida a su receptor, puede ahora activar a un receptor activado por proteasas (PAR-1), iniciándose una serie de señales intracelulares que conducen a acciones anti-inflamatorias, anti-apoptóticas y neuroprotectoras.

nacido que mostró una deficiencia total de PC, con trombosis masivas recurrentes tras el nacimiento, y que pudo sobrevivir con administración de plasma fresco (7). De hecho, las alteraciones de la vía de la PC están presentes en más del 50% de pacientes con trombofilia hereditaria.

En 1983, Suzuki y cols. aislaron un inhibidor de la PC en plasma indicando que era el único inhibidor de la APC (8). La recuperación fue muy baja, menor del 10%, y el método poco reproducible. En 1989, en el laboratorio del Dr. John Griffin en La Jolla, fuimos capaces de elaborar un método reproducible y con mayor rendimiento, lo que permitió el estudio funcional de este inhibidor de la PC (PCI) (9). Cuando pasamos plasma por una columna de Sepharosa a la que se acopló un anticuerpo anti-PCI, este plasma, con menos de un 1% de PCI, todavía fue capaz de inhibir a la APC añadida, permitiéndonos identificar otros dos inhibidores de la APC, la  $\alpha_1$ -antitripsina ( $\alpha_1$ AT) y la  $\alpha_2$ -macroglobulina ( $\alpha_2$ M) (10). Mediante ensayos ELISA preparados por nuestro grupo, pudimos demostrar que los complejos circulantes de APC con  $\alpha_1$ AT pueden ser útiles como marcadores de estados protrombóticos tales como embarazo, preeclampsia, hemodiálisis, diabetes, tumores ginecológicos y coagulación intravascular diseminada (11) (Tabla I).

**Tabla I. Niveles de complejos de proteína C activada con  $\alpha_1$ -antitripsina (APC: $\alpha_1$ AT) y de trombina-antitrombina (TAT) en controles y en diversas situaciones clínicas con hipercoagulabilidad**

Grupo	APC: $\alpha_1$ AT		TAT
	n	ng/mL	ng/mL
Control	40	7 ± 2	2 ± 1
Embarazo normal (3 <sup>er</sup> trimestre)	30	16 ± 3***	3 ± 1*
Preeclampsia	18	27 ± 10***	7 ± 5**
<b>Hemodiálisis</b>	8		
Antes		15 ± 6**	4 ± 2**
2 h después del inicio		25 ± 11***	9 ± 6**
Tumor ginecológico	16	20 ± 9***	7 ± 6**
Diabetes	21	13 ± 5**	2 ± 1
Contraceptivos orales	15	12 ± 5**	6 ± 8*

Los valores se expresan como media ± DS. Los valores de los grupos clínicos son comparados con los del grupo control. \*p < 0,01; \*\*p < 0,001; \*\*\*p < 0,0001.

El PCI tiene un amplio espectro de acción, inhibiendo también a los activadores del plasminógeno tipo uroquinasa y tisular, a la trombina, al factor Xa, a la kallikrein y al factor XIa (9). Además, participa en la reproducción humana pudiendo inhibir la unión del espermatozoide al oocito y su penetración (12).

En 1996, describimos un ensayo para la medida de los niveles circulantes de APC (13) y demostramos que una reducción de sus niveles es un riesgo independiente de tromboembolismo venoso (TEV) y arterial (14,15). Además, estos bajos niveles de APC tienen un fuerte componente hereditario (16), por lo que investigamos posibles mutaciones en los componentes de la vía de la PC. Para ello, seleccionamos pacientes y controles con bajos y altos niveles de APC y genotipamos los genes de la PC, del EPCR y de la TM. En el gen del EPCR (*PROCR*) identificamos 2 polimorfismos en el exón 4, uno localizado en la región codificante (4600<sup>a</sup> > G, Ser219 > Gly) y otro en la 3'-UTR (4678G > C). El alelo 4678C estaba asociado con mayores niveles de APC y menor riesgo de TEV (17). Estos 2 polimorfismos son representativos de 2 de los 4 haplotipos (H) del *PROCR* (Alelo 4678C, H1; alelo 4600G, H3). Debido a la relativamente alta prevalencia de estos 2 haplotipos, y a que la etiología del TEV es multifactorial, nosotros analizamos su asociación con el riesgo de TEV, especialmente en pacientes portadores de factor V Leiden o protrombina 20210A. Los portadores de FV Leiden con el genotipo 4678CC (H1H1) del *PROCR* tienen un menor riesgo de TEV, probablemente debido a que tienen mayores niveles de APC circulante (18) (Tabla II) mientras que los portadores de protrombina 20210A con el alelo 4600G (H3) del *PROCR* tienen un riesgo aumentado (19), posiblemente debido a la asociación de este alelo con niveles de EPCR solubles aumentados en el

**Tabla II. Influencia de los polimorfismos 4600A/G y 4678G/C del *PROCR* sobre el riesgo de trombosis en 276 portadores de FV Leiden de 81 familias estudiadas (incluyendo a los propósitos)**

Polimorfismo	Portadores sintomáticos		Portadores asintomáticos		OR (95% CI)
	(n = 95) n Frecuencia		(n = 181) n Frecuencia		
<b>4600A/G</b>					
Alelo A	171	0,900	325	0,898	1 <sup>§</sup>
Alelo G	19	0,100	37	0,102	1,0 (0,5-1,7)*
genotipo AA	77	0,811	145	0,801	1 <sup>§</sup>
genotipo AG <sup>‡</sup>	18	0,189	36	0,199	0,9 (0,5-1,8)*
					0,8 (0,5-1,5)†
<b>4678G/C</b>					
alelo G	115	0,605	267	0,461	1 <sup>§</sup>
alelo C	75	0,395	195	0,539	0,7 (0,4-0,8)*
					0,5 (0,3-0,8)†
genotipo GG	33	0,347	39	0,215	1 <sup>§</sup>
genotipo GC	49	0,516	89	0,492	0,6 (0,4-1,2)*
genotipo CC	13	0,137	53	0,293	0,3 (0,1-0,6)*
					0,3 (0,2-0,8)†

§Grupo de referencia; \*Análisis univariante; †Análisis multivariante para edad, sexo, protrombina 20210G/A y polimorfismo 4600A/G o 4678G/C; ‡Incluye 1 propósito y 1 portador asintomático con el genotipo GG.

plasma (Tabla III). Estos polimorfismos también modifican el riesgo de infarto de miocardio (20).

Para comprobar si estos polimorfismos se asocian realmente con cambios en la expresión a nivel de célula endotelial, los genotipamos en células endoteliales humanas en cultivo procedentes de 111 cordones umbilicales y analizamos la distribución celular del EPCR y de la TM. En cultivos de estas células, el alelo 4678C (H1) del *PROCR* se asocia con niveles aumentados de EPCR unido a la membrana (con capacidad de activación de la PC), con mayor activación de PC por trombina sobre la superficie de la membrana y con menores niveles de EPCR soluble (sin capacidad de activar a la PC) en el medio de cultivo (Figura 2). Por el contrario, las células con el alelo 4600A (H3) tienen reducido EPCR unido a la membrana, aumentados niveles de EPCR soluble en el medio de cultivo y una menor capacidad de activar a la PC (21) (Figura 3). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en los estudios plasmáticos en los que se observa que el alelo 4678C del *PROCR* protege del TEV y el infarto de miocardio y se asocia con

**Tabla III. Influencia de los polimorfismos 4600A/G y 4678G/C del PROCr sobre el riesgo de trombosis en 233 portadores de la mutación protrombina G20210A de 84 familias estudiadas**

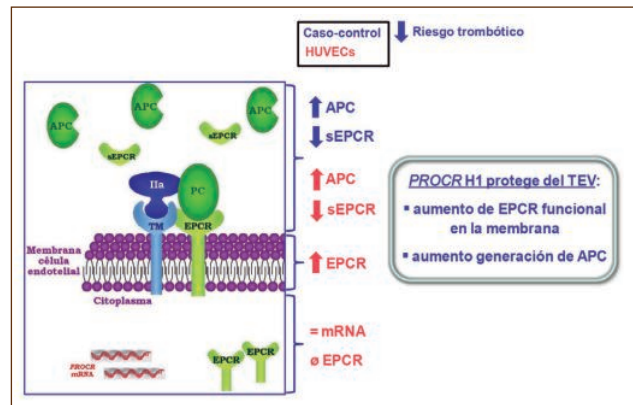
Polimorfismo	Propósitos		Familiares asintomáticos		OR (95% CI)
	(n = 84)		(n = 149)		
	n	Frecuencia	n	Frecuencia	
<b>4600A/G</b>					
Alelo A	140	0,833	277	0,930	1*
Alelo G	28	0,167	21	0,070	2,6 (1,4-4,8)§ 2,5 (1,3-5,0)†
genotipo AA	58	0,690	128	0,859	1*
genotipo AG	24	0,286	21	0,141	2,7 (1,4-5,2)§& 2,6 (1,3-4,8)†&
genotipo GG	2	0,024	0	0,000	-
<b>4678G/C</b>					
alelo G	106	0,631	162	0,544	1*
alelo C	62	0,369	136	0,456	0,7 (0,5-1,0)§ 0,7 (0,6-1,1)†
genotipo GG	33	0,393	44	0,295	1*
genotipo GC	40	0,476	74	0,497	0,7 (0,4-1,3)§ 0,8 (0,5-1,4)†
genotipo CC	11	0,131	31	0,208	0,5 (0,2-1,1)§ 0,6 (0,2-1,3)†

\*Grupo de referencia; §Análisis univariante; †Análisis multivariante para edad, sexo, presencia de anticuerpos antifosfolípidos, presencia del factor V Leiden y los polimorfismos 4600A/G o 4678G/C. &Incluye los 2 portadores sintomáticos con el genotipo GG.

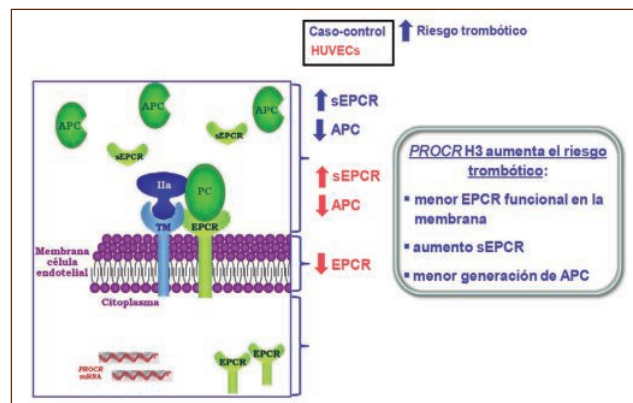
mayores niveles plasmáticos de APC, mientras que el alelo 4600A aumenta dicho riesgo y se asocia con menores niveles de APC (17-20). Para la TM, el alelo 1418T se asocia con mayores niveles de TM unida a la membrana de la célula endotelial, menores niveles de TM soluble (sin capacidad de activar a la PC) y un incremento en la capacidad de activación de la PC (22) (Figura 4).

### Funciones citoprotectoras de la vía de la proteína C

Varios estudios preclínicos y clínicos demostraron que la administración de APC puede mejorar el desenlace de la sepsis grave y reducir la inflamación en diversos modelos animales. Así, la APC atenuó el daño vascular pulmonar inducido por endotoxina (23), y redujo la mortalidad en un modelo de sepsis letal en baboos (24). En 2001, Bernard y col. describieron los resultados

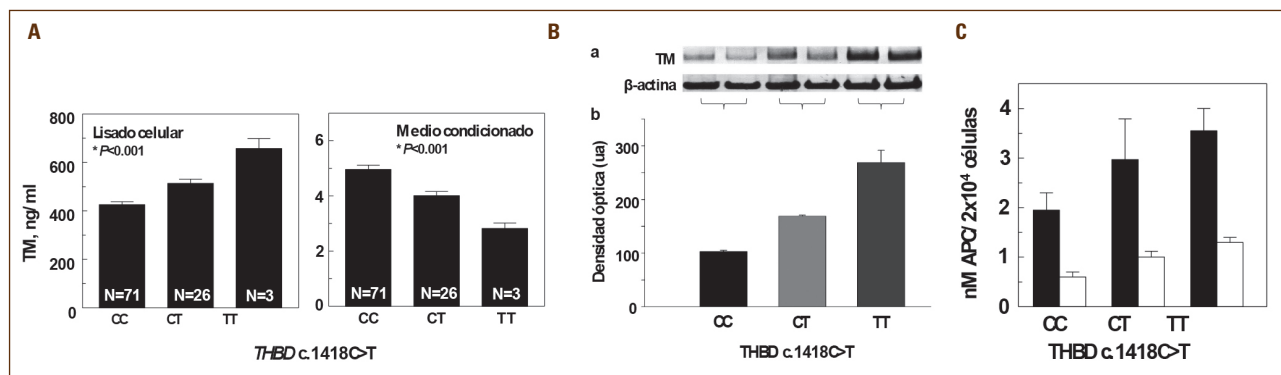


**Figura 2. Asociación del haplotipo H1 del gen PROCr sobre la expresión de EPCR sobre la membrana de células endoteliales de venas umbilicales humanas (HUVECs).** Las células con haplotipo H1 en cultivo tienen una mayor cantidad de EPCR unido a la membrana, una menor concentración de EPCR soluble (sEPCR) en el medio de cultivo y soportan una mayor activación de PC tras incubarlas con trombina. En un estudio caso (TEV)-control, los individuos portadores de H1 tenían mayores niveles de APC circulante y menor riesgo de trombosis, lo que demuestra que el efecto protector del H1 se debe a una mayor expresión de EPCR anclado a la membrana y, por tanto, una mayor capacidad de activación de la PC.



**Figura 3. Asociación del haplotipo H3 del gen PROCr sobre la expresión de EPCR sobre la membrana de células endoteliales de venas umbilicales humanas (HUVECs).** Las células con haplotipo H3 en cultivo tienen una menor cantidad de EPCR unido a la membrana, una mayor concentración de EPCR soluble (sEPCR) en el medio de cultivo y soportan una menor activación de PC tras incubarlas con trombina. En un estudio caso (TEV)-control, los individuos portadores de H3 tenían menores niveles de APC circulante y mayor riesgo de trombosis, lo que demuestra que el aumento de riesgo de TEV asociado a H3 se debe a una menor expresión de EPCR anclado a la membrana y/o a una mayor inestabilidad de este y, por tanto, a una menor capacidad de activación de la PC.

del primer estudio clínico utilizando APC en pacientes con sepsis grave (25). Aunque se redujo la mortalidad y varios parámetros de inflamación, la elevada concentración de APC necesaria obligó a parar prematuramente el ensayo por la elevada incidencia de hemorragias graves. A partir de entonces, diversos laboratorios trataron



**Figura 4.** Asociación del polimorfismo 1418 C>T del gen de la trombomodulina (*THBD*) con la expresión de la trombomodulina (TM) sobre la superficie de la membrana de células endoteliales de venas umbilicales humanas (HUVECs). **A.** Niveles de TM en lisados de células endoteliales y en el medio de cultivo, de acuerdo con el genotipo. **B.** Análisis por Western blot de la expresión de TM en HUVECs de acuerdo con el genotipo. (a) Bandas de electroforesis teñidas con anti-TM para los distintos genotipos, por duplicado. (b) Cantidad de TM en unid. arbitrarias (media y SD) de 2 diferentes HUVECs de cada genotipo. **C.** Velocidad de formación de proteína C activada (APC) sobre la superficie de HUVECs, tras la adición de PC y trombina, de acuerdo con el genotipo. Las barras blancas representan la formación de APC en presencia de anti-EPCR.

de comprobar si se podían disociar las funciones anticoagulante y citoprotectora de la APC. La APC debe interactuar con diferentes sustratos para ejercer sus funciones anticoagulantes (proteína S, factor Va, factor VIIIa y fofolípidos) y citoprotectoras (EPCR) y estos sustratos difieren en su estructura y función. Así, se vio que una región cargada positivamente en la superficie de la molécula de APC es esencial para las interacciones con el factor V (26), y que esta región no era esencial para su interacción con el EPCR. Mediante mutaciones dirigidas a los aminoácidos de esta región se identificaron varias moléculas de APC recombinante (rAPC) con reducida actividad anticoagulante pero normal actividad citoprotectora (27,28). Algunas de estas moléculas con solamente actividad citoprotectora incluyen RR229/230AA-APC, 3K3A-APC (KKK191-193AAA), 5A-APC (combinación de 3K3A-APC con RR229/230AA-APC), R193E-APC, Cys67-Cys82-APC (R222C/D237C), L38D-APC y L38D/N229Q-APC). En modelos animales, estas moléculas de rAPC sin actividad anticoagulante retienen su actividad antiinflamatoria, antiapoptótica, neuroprotectora y protectora de la barrera endotelial (27-31).

### Actividad antiinflamatoria de la vía de la proteína C

Debido a su actividad anticoagulante, la APC ejerce una actividad antiinflamatoria indirecta. Ello es debido a la interacción entre la inflamación y la coagulación (32). Las citocinas inflamatorias son los principales mediadores envueltos en la activación de la coagulación, mientras que los anticoagulantes naturales reducen la elevación de los niveles de citoquinas, facilitan la neutralización de los mediadores de inflamación y reducen la pérdida de función de la barrera endotelial. Por tanto, un descenso de las vías anticoagulantes no solamente promueve la trombosis sino que amplifica el proceso inflamatorio, y viceversa (32). Un apoyo de este modelo vino tras el estudio de líneas celulares de leucocitos, donde la APC redujo la expresión de FT inducido por mediadores inflamatorios (33). En otros estudios, la administración de APC redujo la pro-

ducción de IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  bloqueando la translocación del factor nuclear kappa B (NF $\kappa$ B) al interior del núcleo (34).

### Actividad antiapoptótica de la vía de la proteína C

La APC mediatiza la apoptosis tanto a través vías de señalización intrínseca en las que intervienen, además del EPCR y el PAR-1, la proteína supresora tumoral p53 y la familia de proteínas Bcl-2, como a través de vías de señalización extrínseca mediadas por caspasas (35). Ello provoca una reducción de la degradación de ADN, de la activación de caspasa-3 y la translocación de la membrana celular externa (34). También reduce la neurotoxicidad del activador del plasminógeno tisular tPA inhibiendo la caspasa-8 así como su efecto prehemorrágico.

### Actividad protectora de la barrera endotelial de la vía de la proteína C

La pérdida de la función de barrera endotelial es un hecho importante en la patogénesis de diversas enfermedades inflamatorias como sepsis, lesión pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo. Un aumento en la permeabilidad vascular puede causar hipotensión y masiva infiltración de células inflamatorias en los tejidos adyacentes, produciendo un fallo orgánico. La APC protege la barrera endotelial a través de la activación del PAR-1 dependiente del EPCR (36).

### Caracterización de las deficiencias de proteína C

En 2011, nuestro grupo inició un estudio multicéntrico nacional con el fin de identificar las mutaciones responsables de la deficiencia familiar de PC en España, en el que participan 20 hospitales. La mayoría de las deficiencias de PC están causadas por mutaciones en el gen que la codifica (*PROC*). Esas mutaciones son privativas de unas pocas familias, y se han descrito hasta el





**Figura 5.** Patologías en las que la proteína C activada ha demostrado utilidad *in vitro* y en modelos animales.

momento unas 200 diferentes mutaciones. Ello obliga a secuenciar todo el gen para identificar la mutación en cada familia.

Hasta ahora hemos estudiado 111 familias e identificado 49 mutaciones, 22 de ellas no descritas en la bibliografía. El estudio está permitiendo dar consejo genético a pacientes y sus familiares. Hasta ahora hemos identificado 5 mutaciones de tipo II, sin actividad anticoagulante pero con la proteína presente en plasma. Por ello, hemos iniciado una investigación para estudiar si alguna de ellas retiene su actividad citoprotectora, en cuyo caso sería susceptible de uso terapéutico en patologías asociadas a inflamación, apoptosis, daño cerebral, etc. Para ello, hemos preparado moléculas de rAPC a las que hemos incorporado estas mutaciones. Los estudios preliminares indican que al menos dos de ellas pueden retener su actividad citoprotectora: Valencia-25 y Valencia-C-1. Estas moléculas de rAPC tienen actividad antiapoptótica inhibiendo hasta un 35% la actividad anti-caspasa-3 y 7. El objetivo de este estudio es preparar mayores cantidades de estas rAPCs y valorar, tanto *in vitro* como en modelos animales, su capacidad antiinflamatoria, antiapoptótica y neuroprotectora. Estas moléculas son susceptibles de ser utilizadas en numerosas patologías, especialmente en aquellas de componente inflamatorio (Figura 5).

### Conclusiones

La vía de la proteína C es un mecanismo anticoagulante natural esencial para la regulación de la coagulación sanguínea. La APC inhibe por degradación proteolítica a los cofactores de la coagulación esenciales para la formación de trombina, el Va y el VIIIa. Sin embargo, también posee importantes funciones citoprotectoras: antiinflamatorias, antiapoptóticas, neuroprotectoras, protectoras de la barrera endotelial, etc. Inicialmente, su utilidad se vio comprometida al observarse un elevado número de hemorragias graves durante su uso, debido a las grandes cantidades de APC necesarias para lograr un efecto terapéutico. Sin embargo, recientemente ha sido posible preparar moléculas recombinantes

que poseen únicamente la actividad citoprotectora, lo que permite utilizar mayores concentraciones de APC sin los efectos hemorrágicos. Es de esperar que en breve tiempo comience a utilizarse estas moléculas. Actualmente se está realizando un ensayo clínico sobre la utilidad de una molécula de rAPC (3K3A-APC) en el ictus isquémico, ya que se ha visto en modelos animales que esta molécula reduce sensiblemente la hemorragia causada por el activador tisular del plasminógeno.

*ISCIII-FEDER una manera de hacer Europa (PII2/00027, Red RIC RD12/0042/0029, PIE13/00046, Generalitat Valenciana (PrometeoII/2015/017), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.*

### Bibliografía

1. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest* 2003; 124(3): 26S-32S.
2. España F, Medina P, Navarro S, Zorio E, Estellés A, Aznar J. The multifunctional protein C system. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005;3:119-31.
3. Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. *Blood* 2007;109:3161-72.
4. Jackson CJ, Xue M. Activated protein C--an anticoagulant that does more than stop clts. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:2692-7.
5. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981;68:1370-3.
6. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984;74:2082-8.
7. Estellés A, García-Plaza I, Dasí A, Aznar J, Duart M, Sanz G, et al. Severe inherited "homozygous" protein C deficiency in a newborn infant. *Thromb Haemost* 1984;52:53-6.
8. Suzuki K, Nishioka J, Hashimoto S. Protein C inhibitor. Purification from human plasma and characterization. *J Biol Chem* 1983;258:163-68.
9. España F, Berrettini M, Griffin JH. Purification and characterization of plasma protein C inhibitor. *Thromb Res* 1989;55:369-84.
10. Heeb MJ, España F, Griffin JH. Inhibition and complexation of activated protein C by two major inhibitors in plasma. *Blood* 1989;73:446-54.
11. España F, Gilabert J, Vicente V, Estellés, Vazquez L, Hendl S, Aznar J. Activated protein C:α1-antitrypsin (APC:α1AT) complex as a marker for *in vitro* diagnosis of prethrombotic states. *Thromb Res* 1992;66:499-508.
12. España F, Sánchez-Cuenca F, Fernández PJ, Gilabert J, Romeu A, Estellés A, et al. Inhibition of human sperm-zona-free hamster oocyte binding and penetration by protein C inhibitor. *Andrologia* 1999;31:217-23.
13. España F, Zuazu I, Vicente V, Estellés A, Marco P, Aznar J. Quantification of circulating activated protein C in human plasma by immunoassays. Enzyme levels are proportional to total protein C levels. *Thromb Haemostas* 1996;75:56-61.
14. España F, Vayá A, Mira Y, Medina P, Estellés A, Villa P, et al. Low level of circulating activated protein C is a risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;86:1368-73.
15. Zorio E, Navarro S, Medina P, Estellés A, Osa A, Rueda J, et al. Circulating activated protein C is reduced in young survivors of myocardial infarction and inversely correlates with the severity of coronary lesions. *J Thromb Haemost* 2006;4:1530-6.
16. Soria JM, Navarro S, Medina P, Souto R, Buil A, Estellés A, et al.

- Heritability of plasma concentrations of activated protein C in a Spanish population. *Blood Coag Fibrinol* 2009;20:17-21.
17. Medina P, Navarro S, Estellés A, Vayá A, Woodhams B, Mira Y, et al. Contribution of polymorphisms in the endothelial protein C receptor gene to soluble endothelial protein C receptor and circulating activated protein C levels and thrombotic risk. *Thromb Haemost* 2004;91:905-11.
  18. Medina P, Navarro S, Estellés A, Vayá A, Bertina RM, España F. Influence of the 4600A/G and 4678G/C polymorphisms in the endothelial protein C receptor (EPCR) gene on the risk of venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden. *Thromb Haemost* 2005;94:389-95.
  19. Navarro S, Medina P, Mira Y, Estellés A, Villa P, Ferrando F, et al. Haplotypes of the EPCR gene, prothrombin levels, and the risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A mutation. *Haematologica* 2008;93:885-91.
  20. Medina P, Navarro S, Corral J, Zorio E, Roldán V, Estellés A, et al. Endothelial protein C receptor polymorphisms and risk of myocardial infarction. *Haematologica* 2008;93:1358-63.
  21. Medina P, Navarro S, Bonet E, Martos L, Estellés A, Bertina RM, et al. Functional analysis of two haplotypes of the human endothelial protein C receptor gene. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2014;34:684-90.
  22. Navarro S, Medina P, Bonet E, Corral J, Martínez-Sales V, Martos L, et al. Association of the thrombomodulin gene c.1418C > T polymorphism with thrombomodulin levels and with venous thrombosis risk. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2013;33:1435-40.
  23. Murakami K, Okajima K, Uchiba M, Johno M, Nakagaki T, Okabe H, et al. Activated protein C attenuates endotoxin-induced pulmonary vascular injury by inhibiting activated leukocytes in rats. *Blood* 1996;87:642-7.
  24. Taylor FB Jr, Chang A, Esmon CT, D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Blick KE. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987;79:918-25.
  25. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
  26. Han MH, Hwang SI, Roy DB, Lundgren DH, Price JV, Ousman SS, et al. Proteomic analysis of active multiple sclerosis lesions reveals therapeutic targets. *Nature* 2008;451:1076-81.
  27. Mosnier LO, Gale AJ, Yegneswaran S, Griffin JH. Activated protein C variants with normal cytoprotective but reduced anticoagulant activity. *Blood* 2004;104:1740-5.
  28. Shibata M, Kumar SR, Amar A, Fernández JA, Hofman F, Griffin JH, et al. Anti-inflammatory, antithrombotic, and neuroprotective effects of activated protein C in a murine model of focal ischemic stroke. *Circulation* 2001;103:1799-805.
  29. Liu D, Cheng T, Guo H, Fernández JA, Griffin JH, Song X, et al. Tissue plasminogen activator neurovascular toxicity is controlled by activated protein C. *Nat Med* 2004;10:1379-83.
  30. Guo H, Liu D, Gelbard H, Cheng T, Insalaco R, Fernández JA, et al. Activated protein C prevents neuronal apoptosis via protease-activated receptors 1 and 3. *Neuron* 2004;41:563-72.
  31. Feistritz C, Riewald M. Endothelial barrier protection by activated protein C through PAR1-dependent sphingosine 1-phosphate receptor-1 crossactivation. *Blood* 2005;105:3178-84.
  32. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005;131:417-30.
  33. Shua F, Kobayashi H, Fukudome K, Tsuneyoshi N, Kimoto M, Terao T. Activated protein C suppresses tissue factor expression on U937 cells in the endothelial protein C receptor-dependent manner. *FEBS Lett* 2000;477:208-12.
  34. Yuksel M, Okajima K, Uchiba M, Horiuchi S, Okabe H. Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  production by inhibiting activation of both nuclear factor- $\kappa$ B and activator protein-1 in human monocytes. *Thromb Haemost* 2002;88:267-73.
  35. Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. *Blood* 2007;109:3161-72.
  36. Finigan JH, Dudek SM, Singleton PA, Chiang ET, Jacobson JR, Camp SM, et al. Activated protein C mediates novel lung endothelial barrier enhancement: role of sphingosine 1-phosphate receptor transactivation. *J Biol Chem* 2005;280:17286-93.



# Ponencias



## Problemas prácticos en el tratamiento antitrombótico

COORDINADORES: P. Domènech Santasusana. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona  
R. Campos Álvarez. Hospital Jerez Puerta Sur. Jerez de la Frontera, Cádiz

No con infrecuencia los hematólogos que nos dedicamos a la trombosis hemos tenido que ejercer gran parte de nuestra actividad asistencial basándonos en la intuición, en la experiencia personal o en consideraciones de aspecto práctico. Ello se debe a la frecuente falta de evidencia científica que soporte las decisiones clínicas que hemos de adoptar.

En la actualidad están siendo publicadas muchas guías avaladas por sociedades científicas o por grupos de expertos que pretenden establecer pautas de actuación clínica basadas en la evidencia disponible y en la opinión consensuada de expertos.

La adopción de estas guías por parte de los especialistas asistenciales tiene gran trascendencia puesto que corrige actuaciones subóptimas que comportan con toda probabilidad tasas poco aceptables de eventos adversos.

Este simposio aborda tres problemas asistenciales complejos y frecuentes a los que nos enfrentamos:

1. El manejo del tratamiento antitrombótico en pacientes que han de ser sometidos a procedimientos endoscópicos digestivos.
2. El manejo del tratamiento anticoagulante en pacientes tratados con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) y que han de ser sometidos a procedimientos cruentos o que sangran.
3. El manejo del tratamiento anticoagulante en el paciente con cardiopatía embolígena afecto de cáncer y que precisa de tratamiento médico oncoespecífico.

Para ello contamos con tres líderes de opinión a nivel nacional o internacional, los doctores Fernando Alberca de las Parras del Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, Walter Ageno del Department of Medicine and Surgery de la University of Insubria y Elena Pina Pascual de la Unidad de Trombosis y Hemostasia del Hospital Universitari de Bellvitge.

## CS-1. Reducción del tiempo en rango terapéutico y asociación con el riesgo de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados con anti-vitamina K

Rivera Caravaca J. M.<sup>1</sup>, Esteve Pastor M. A.<sup>2</sup>, Valdés M.<sup>2</sup>, Vicente V.<sup>3</sup>, Marín F.<sup>2</sup>, Lip Gregory Y.H.<sup>4</sup>, Roldán V.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca). Murcia. <sup>2</sup>Departamento de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca). Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER-CV). Murcia.

<sup>3</sup>Departamento de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca). Murcia. <sup>4</sup>Institute of Cardiovascular Sciences. University of Birmingham. Birmingham, Reino Unido. <sup>5</sup>Unidad de Investigación de Trombosis de Aalborg. Departamento de Medicina Clínica. Aalborg University. Aalborg, Dinamarca

### Introducción

La anticoagulación oral (ACO) reduce el riesgo de mortalidad en los pacientes con fibrilación auricular (FA). A pesar del creciente uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs), los antagonistas de la vitamina K (AVK) continúan siendo los anticoagulantes orales más utilizados. Sin embargo, su eficacia y seguridad viene determinada por la calidad de la anticoagulación, reflejada en el tiempo en rango terapéutico (TRT) del INR 2.0-3.0.

### Objetivo

En este estudio se investigó la asociación del cambio en el TRT durante 6 meses respecto al TRT basal (es decir, el  $\Delta$ TRT), con el riesgo de mortalidad y de “eventos clínicamente significativos”.

### Métodos

Se incluyeron de manera consecutiva 1.361 pacientes con FA, estables en terapia con AVK (INR 2.0-3.0) durante al menos 6 meses previos. En el momento del reclutamiento todos los pacientes tenían un TRT del 100% para garantizar la homogeneidad de la muestra. A los 6 meses de la inclusión se recalculó el TRT y se estimó la diferencia respecto al TRT basal ( $\Delta$ TTR). Durante una mediana de 214 días (RIQ 213-214) se realizó un seguimiento y se evaluaron los eventos adversos. Las variables principales analizadas fueron la mortalidad y los “eventos clínicamente significativos” (definidos como la combinación de ictus/embolismo sistémico, hemorragia mayor, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda, o muerte).

### Resultados

La mediana de TRT a los 6 meses de seguimiento fue del 80% (IQR 66-100) y la mediana de  $\Delta$ TTR fue del 20% (IQR 0-34). 796 (58,5%) pacientes sufrieron un  $\Delta$ TTR de al menos el 20% y 330 (24,2%) obtuvieron un TRT a los 6 meses <65%. Durante el seguimiento, 34 (2,5%, 4,16%/año) pacientes murieron y 61 (4,5%, 7,47%/año) sufrieron un evento clínicamente significativo (Tabla I). El  $\Delta$ TTR fue significativamente superior en los pacientes que fallecieron (35,5% [IQR 20-49,25] vs. 20% [IQR 0-34],  $p = 0,002$ ) o sufrieron un evento clínicamente significativo (28% [IQR 0-43] vs. 20% [IQR 0-34],  $p = 0,022$ ).

En base a los análisis multivariantes de regresión de Cox, el riesgo global de mortalidad a los 6 meses por cada punto de reducción del TRT fue de 1,02 (IC 95% 1,01-1,04,  $p = 0,003$ ). De forma similar, el riesgo global de sufrir un evento clínicamente significativo fue de 1,01 (95% CI 1,00-1,03,  $p = 0,028$ ) por cada punto de reducción del TRT. Los pacientes con TRT < 65% a los 6 meses tuvieron mayor riesgo de mortalidad (HR 2,96, IC 95% 1,51-5,81,  $p = 0,002$ ) y eventos clínicamente significativos (HR 1,71, IC 95% 1,01-2,88,  $p = 0,046$ ) (Figura 1). Para el  $\Delta$ TTR, el estadístico c mostró una modesta aunque significativa capacidad de predicción de mortalidad 0,66 (IQR 0,63-0,68,  $p = 0,016$ ) y eventos clínicamente significativos, 0,59, (IQR 0,56-0,61;  $p = 0,032$ ).

### Conclusiones

Incluso en una cohorte de pacientes con FA anticoagulados con AVK con buen control, el TRT, y en particular la modificación del TRT

Tabla I. Distribución de eventos y tasas anuales

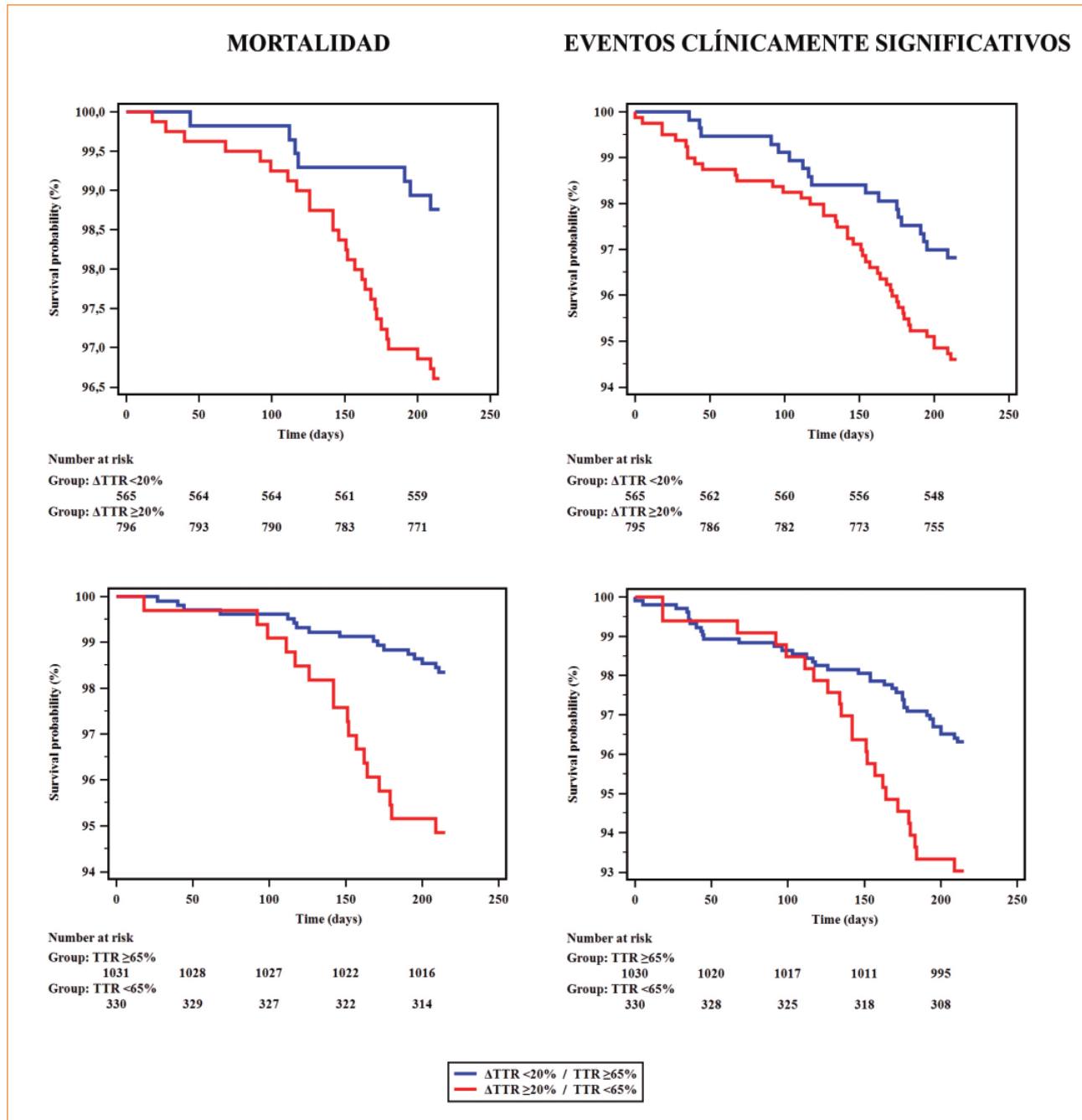
	Total (n = 1.361)	$\Delta$ TRT < 20% (n = 565)	$\Delta$ TRT $\geq$ 20% (n = 796)	p	TRT < 65% (n = 330)	TRT $\geq$ 65% (n = 1.031)	p
<b>Ictus isquémico, n (%)</b>	11 (0,8)	3 (0,5)	8 (1,0)	0,336	4 (1,2)	7 (0,7)	0,346
<b>tasa anual (%/año)</b>	1,35%/año	0,88%/año	1,68%/año		2,02%/año	1,13%/año	
<b>Hemorragia mayor, n (%)</b>	19 (1,4)	5 (0,9)	14 (1,8)	0,176	6 (1,8)	13 (1,3)	0,453
<b>tasa anual (%/año)</b>	2,33%/año	1,47%/año	2,93%/año		3,03%/año	2,10%/año	
<b>Mortalidad, n (%)</b>	34 (2,5)	7 (1,2)	27 (3,4)	0,012	17 (5,2)	17 (1,6)	< 0,01
<b>tasa anual (%/año)</b>	4,16%/año	2,06%/año	5,65%/año		8,59%/año	2,75%/año	
<b>Eventos clínicamente signif.</b>	61 (4,5)	18 (3,2)	43 (5,4)	0,049	23 (7,0)	38 (3,7)	0,012
<b>tasa anual (%/año)</b>	7,47%/año	5,31%/año	9,00%/año		11,62%/año	6,14%/año	

TRT: tiempo en rango terapéutico.

durante 6 meses ( $\Delta$ TTR), es un factor de riesgo independiente para mortalidad y eventos clínicamente significativos. El riesgo de mortalidad y eventos adversos aumenta con cada punto de deterioro del TRT.

**Financiación:** Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Fondo Europeo de Desarrollo Regio-

nal (FEDER) (PI13/00513 and P14/00253), Fundación Séneca (19245/PI/14) y el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB16/AP/01/06). José Miguel Rivera-Caravaca ha recibido una beca de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia para la realización de breves estancias formativas internacionales, donde ha desarrollado parte del análisis del presente trabajo.



**Figura 1.** Supervivencia libre de eventos a los 6 meses, según categorías de riesgo del tiempo en rango terapéutico ( $\Delta$ TTR  $\geq$  20% y TTR < 65%).

## Tratamiento antitrombótico en técnicas endoscópicas: apuntes sobre las guías de la European Society of Gastrointestinal Endoscopy 2016. ¿Qué debe saber un hematólogo sobre el riesgo trombótico en los procedimientos endoscópicos en pacientes tratados con fármacos antitrombóticos para poder tomar decisiones clínicas?

F. Alberca de las Parras  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

### Riesgo hemorrágico en procedimientos endoscópicos

No existe una estratificación clara pues a diferencia de los procedimientos quirúrgicos no existe en muchas ocasiones la posibilidad de hacer hemostasia primaria o compresión, de manera que se trabaja en general con porcentajes de posibilidades de sangrado, siendo de forma genérica de bajo riesgo cuando es menor del 1% la posibilidad de sangrado y si es > 1% pasará a moderado o a alto.

Dicho riesgo está estratificado en alto o bajo o, en algunas especialidades médicas que realizan procedimientos intervencionistas, en alto, moderado o bajo, siendo criterios en cierto modo arbitrarios y definidos por consenso.

En un documento de consenso elaborado por la asociación de múltiples sociedades científicas en España y pendiente de publicación se han establecido para la endoscopia digestiva los siguientes grupos de riesgo (Tabla I).

Por su incidencia e importancia se analizarán tres de estos procedimientos.

### Biopsias endoscópicas

El riesgo de hemorragia en biopsias es muy raro, de aproximadamente el 1%, siendo además inmediato y generalmente controlable con medios endoscópicos (1).

En un ensayo aleatorizado se ha analizado la seguridad de las biopsias en pacientes tratados con doble antiagregación (aspirina y clopidogrel), no detectándose sangrado significativo con ninguno de ambos fármacos en biopsias antrales y duodenales (2). Este dato apoya las recomendaciones de todas las guías clínicas que permiten la toma de biopsias en pacientes antiagregados o anticoagulados (3-11).

La biopsia endoscópica es una técnica de bajo riesgo de sangrado y puede ser realizada incluso en pacientes anticoagulados o antiagregados con cierta seguridad. (Nivel de evidencia 1b Recomendación A).

### Colangiopancreatectomía retrógrada endoscópica (CPRE)

En la mayoría de las CPRE realizadas, el riesgo de sangrado se hace implícito al riesgo de la esfinterotomía endoscópica (ES), pues el riesgo de sangrado de la CPRE no está presente en ausencia de patología previa o de alteraciones de la coagulación. La incidencia de hemorragia se sitúa entre el 0,5 y el 5% (13-18) y en la mayoría de los casos es catalogada como leve (6), si bien en una

amplia serie multicéntrica son considerados sangrados moderados o graves (incluso 2 casos fatales) hasta en un 33% de los episodios hemorrágicos (19).

Por la gravedad de la hemorragia postesfinterotomía, esta se clasifica como: a) leve, si hay evidencia clínica de sangrado y caída de hemoglobina < 3 g/dl sin necesidad de transfusiones; b) moderada, si precisa tratamiento endoscópico pero no angiográfico o quirúrgico y requiere transfusión de  $\leq 4$  unidades; c) grave, si requiere transfusión de  $\geq 5$  unidades y/o cirugía o tratamiento angiográfico y d) fatal (13,18).

El uso de la esfinteroplastia con balón es una alternativa a la esfinterotomía y es segura, recomendándose en pacientes con alteraciones de la coagulación o papila yuxtadiverticular (Nivel de evidencia 1a. Recomendación grado A).

En cuanto a pacientes en tratamiento antitrombótico se sabe lo siguiente (19):

- El uso de aspirina no ha demostrado un aumento del sangrado ante la realización de esfinterotomías endoscópicas (Nivel de evidencia 2c. Recomendación grado B).
- No existe evidencia sobre el papel del clopidogrel u otras tienopiridinas en el riesgo de sangrado de las esfinterotomías, aunque la tendencia es fomentar su retirada previa. (Nivel de evidencia 2c. Recomendación grado B).
- Los anticoagulantes aumentan el riesgo de sangrado postesfinterotomía (Nivel de evidencia 1c. Recomendación grado A).
- En pacientes con alto riesgo trombótico se puede realizar terapia puente con HBPM previamente a la esfinterotomía, con retirada de los anticoagulantes (Nivel de evidencia 4. Recomendación grado D).

Por lo tanto y la corta y retrospectiva evidencia científica, las diferentes guías clínicas publicadas (4,5,8-10,12) consideran la CPRE con esfinterotomía una técnica de alto riesgo y la recomendación es que se puede realizar con aspirina (independientemente de la dosis), aunque no con clopidogrel u otros antiagregantes de nueva generación. Estas recomendaciones no dejan de estar basadas en una pobre evidencia, sin estudios prospectivos, aleatorizados y controlados.

### Polipectomía endoscópica

El riesgo de sangrado de una colonoscopia con polipectomía oscila entre el 0,67 y el 3,3% (20), si bien en una amplia serie con 9336 pólipos extirpados, la incidencia de sangrado fue del 2,8% (21), aunque que sea clínicamente significativo se han comunicado datos entre el 0,1% y el 0,5%.

Existen técnicas accesorias que pueden hacer que disminuya el sangrado o prevenirlo:

Tabla I. Riesgo hemorrágico de las técnicas endoscópicas	
Alto	Bajo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polipectomía</li> <li>• Resección endoscópica mucosa</li> <li>• Disección submucosa endoscópica</li> <li>• CPRE con esfinterotomía biliar o pancreática</li> <li>• Ampulectomía</li> <li>• Colocación de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG)</li> <li>• Colocación de yeyunostomía endoscópica percutánea (PEJ)</li> <li>• Colocación de colostomía endoscópica percutánea (PEJ)</li> <li>• Enteroscopia terapéutica con balón asistido</li> <li>• Ecoendoscopia con punción aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia</li> <li>• Ecoendoscopia intervencionista (CPES)</li> <li>• Ablación tumoral</li> <li>• Técnicas de Hemostasia endoscópica</li> <li>• Tratamiento de varices</li> <li>• Dilatación neumática o con bujías</li> <li>• Punción aspiración con aguja fina por ecografía</li> <li>• Drenajes por ecografía</li> <li>• Técnicas de terapia de tumores hepáticos por ecografía (radiofrecuencia, alcoholización...)</li> <li>• Biopsia hepática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico (EGD, colonoscopia, sigmoidoscopia flexible) incluyendo biopsia de la mucosa</li> <li>• CPRE con colocación de stent (biliar o pancreático) o dilatación papilar de balón sin esfinterotomía</li> <li>• Enteroscopia de pulsión</li> <li>• Enteroscopia asistida por balón solo con fines diagnósticos</li> <li>• Cápsula endoscópica</li> <li>• Colocación de prótesis enterales (polémico)</li> <li>• Ecoendoscopia sin PAAF</li> <li>• Electrocoagulación con argón plasma de lesiones digestivas ni extensas (angiodisplasias...)</li> <li>• Ablación de esófago de Barrett con radiofrecuencia</li> </ul>

- La profilaxis con adrenalina sola parece poco efectiva para evitar el sangrado diferido (Nivel de evidencia 1b Recomendación B).
- El uso profiláctico de clips estaría indicado en escaras grandes sobre todo en colon proximal (pólipos mayores de 10 mm) y en pacientes en tratamiento con antitrombóticos (Nivel de evidencia 1b Recomendación B).
- En pólipos con pedículos gruesos podría estar indicado el uso profiláctico de lazos desechables (Nivel de evidencia 1b Recomendación B).

Como recomendaciones expresas para pacientes en tratamiento antitrombótico podemos decir que:

- Inicialmente se puede realizar cualquier polipectomía en pacientes con aspirina, aunque hay que extremar las medidas profilácticas y evaluar la necesidad o no de la toma de dicho fármaco en las situaciones de polipectomías programadas (Nivel de evidencia 3b Recomendación B).
- El clopidogrel debe ser retirado previamente a la polipectomía programada, pudiendo individualizarse casos concretos siempre y cuando se utilicen medidas profilácticas (Nivel de evidencia 1a Recomendación A).
- La asociación de aspirina o AINE al clopidogrel aumenta el riesgo de sangrado ante una polipectomía (Nivel de evidencia 2a Recomendación B).
- Los anticoagulantes deben ser retirados antes de las polipectomías pues se ha demostrado un aumento del riesgo de sangrado (Nivel de evidencia 2a Recomendación B).
- El riesgo de sangrado tardío tras polipectomía persiste tras la reintroducción reglada del anticoagulante (Nivel de eviden-

cia 2a Recomendación B). Por otro lado no hay que olvidar que el sangrado tardío o diferido suele ser más grave que el sangrado inmediato.

- La terapia puente con heparina es una alternativa eficaz en el manejo de los pacientes anticoagulados con polipectomía, aunque se deben extremar las medidas profilácticas y el seguimiento (Nivel de evidencia 2a Recomendación B).
- En pacientes en tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales no se realiza terapia puente con heparina de bajo peso molecular (HBPM).

### Toma de decisiones

Va a depender del equilibrio entre el riesgo de trombosis y el riesgo de hemorragia. Pero para tomar decisiones es necesario conocer la opinión de los pacientes tras el conocimiento real de ambos riesgos. Cuando se ha preguntado a los pacientes, estos prefieren asumir el riesgo de los efectos secundarios (por ejemplo, el sangrado) que el riesgo de posibles eventos cardiovascular (22).

Se presentan dos algoritmos de manejo de fármacos anti-trombóticos ante la realización de procedimientos endoscópicos (10):

- Los pacientes antiagregados, como normal general, siguen los siguientes criterios (Figura 1):
  - Si el procedimiento es programado y toma aspirina como prevención primaria, podría ser suspendida; si se trata de toma necesaria de aspirina, se puede realizar cualquier procedimiento endoscópico en pacientes tomadores de aspirina.

- Si el paciente toma una tienopiridina, inicialmente lo indicado es suspenderla en pacientes de riesgo hemorrágico, pudiendo sustituirse por aspirina.
- Los pacientes anticoagulados (Figura 2) no contraindican los procedimientos de bajo riesgo de sangrado endoscópico,

incluyendo cualquier endoscopia con toma de biopsias; sin embargo se debe hacer ajuste en los pacientes de alto riesgo, pudiendo hacerse terapia puente con HBPM. En los pacientes con nuevos anticoagulantes de uso oral no tiene indicación la terapia puente con HBPM.

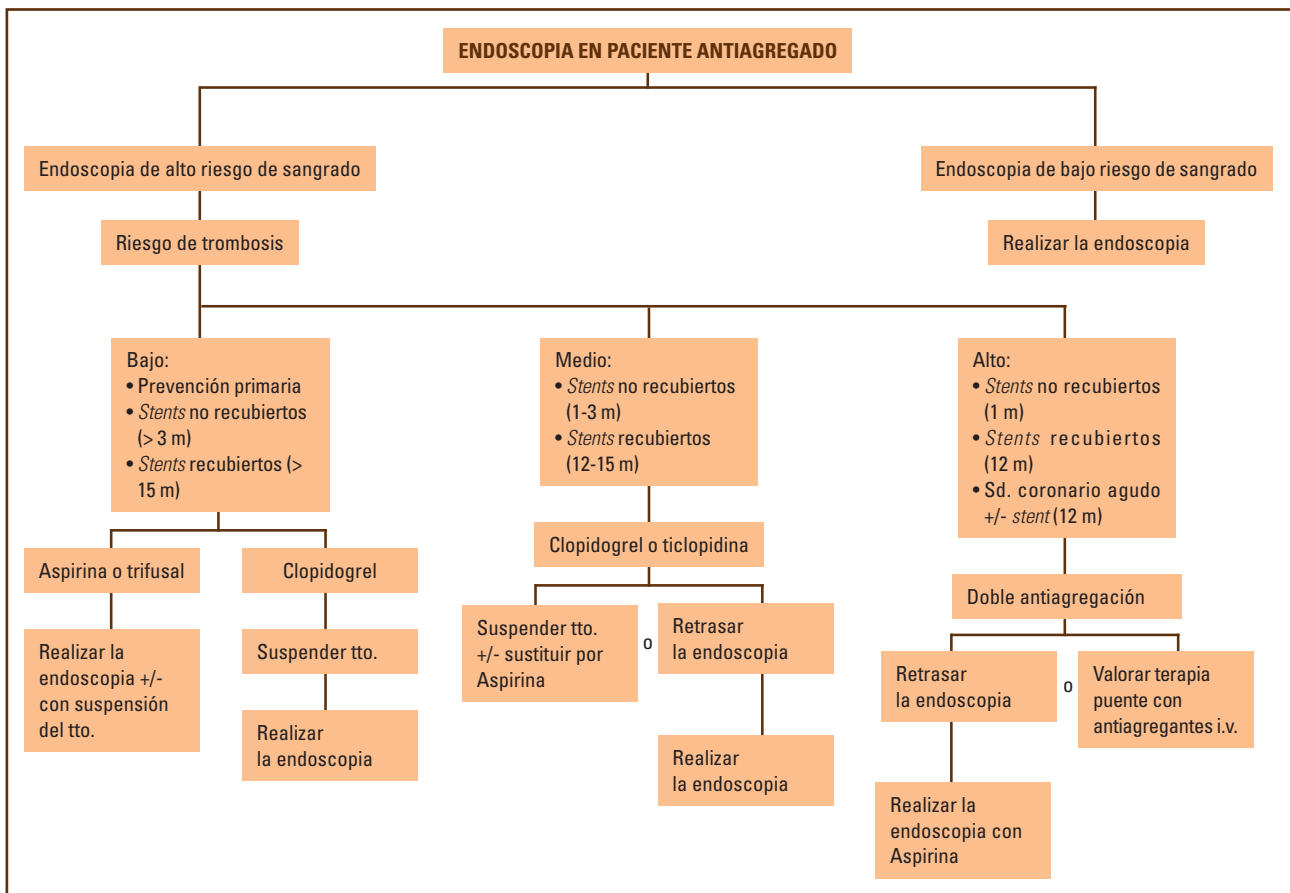


Figura 1. Manejo del paciente antiagregado.



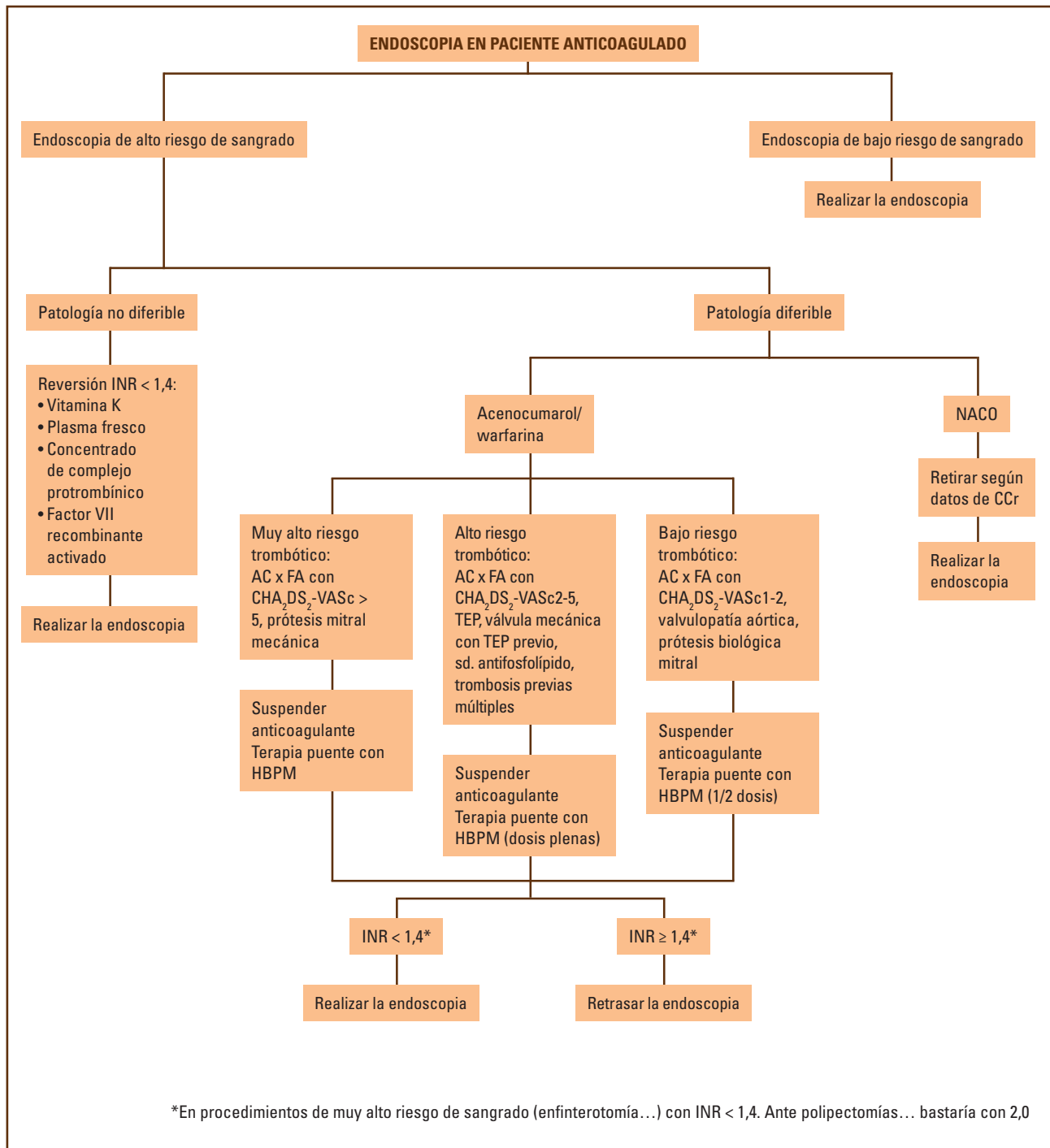


Figura 2. Manejo del paciente anticoagulado.

## Bibliografía

1. Parra-Blanco A, Kaminaga N, Kojima Y, et al. Hemoclipping for postpolypectomy and postbiopsy colonic bleeding. *Gastrointest Endosc* 2000;51:37-41.
2. Whitson MJ, Dikman AE, von Althann C, et al. Is gastroduodenal biopsy safe in patients receiving aspirin and clopidogrel? A prospective, randomized study involving 630 biopsies. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(3):228-33. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181eb5efd.
3. Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, et al. ASGE Standards of Practice Committee: Management of Antithrombotic Agents for Endoscopic Procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1061-70.
4. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:775.
5. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, et al. ESGE Guideline: Endoscopy and antiplatelet agents. *Endoscopy* 2011;43:445-58.
6. Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG, et al. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2005;61(2):189-94.
7. Alberca-de-las-Parras F. Clinical practice guidelines for managing coagulation in patients undergoing endoscopic procedures. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102(2):124-38.
8. Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, et al. Guidelines for the management of anticoagulant endoscopic procedures and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008;57:1322-9.
9. Becker RC, Scheiman J, Dauerman HL et al; American College of Cardiology and the American College of Gastroenterology. Management of platelet directed pharmacotherapy in patients with atherosclerotic coronary artery disease undergoing elective endoscopic gastrointestinal procedures. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2903-17.
10. Alberca de las Parras F, Marín F, Roldán Schilling V, et al. Manejo de los fármacos antitrombóticos asociados a los procedimientos endoscópicos. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:289-306.
11. Hittelet A, Devière J. Management of anticoagulants before and after endoscopy. *Can J Gastroenterol* 2003;17(5):329-32.
12. Ross I Baker, Paul B Coaughlin, Alex S Gallus et al; the Warfarin Reversal Consensus Group. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Trombosis and Haemostasis. *Medical Journal of Australia* 2004;181(9):492-7.
13. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37:383-93.
14. Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, et al. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist. *Ann Gastroenterol* 2014;27(1):65-72.
15. Anderson MA, Fisher L, Jain R, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2012;75(3):467-73.
16. Mergener K. Complications of endoscopic and radiologic investigation of biliary tract disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:173-81.
17. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
18. Glomsaker T, Hoff G, Kvaløy JT et al; Norwegian Gastronet ERCP Group. Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Br J Surg* 2013;100(3):373-80. DOI: 10.1002/bjs.8992
19. Alberca de las Parras F, Egea Valenzuela J, Carballo Álvarez F. Riesgo de sangrado en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica: impacto del uso de fármacos antitrombóticos. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109(3):202-10.
20. Cappella MS, Abdullah M. Management of gastrointestinal bleeding induced by gastrointestinal endoscopy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;1:125-167,6-7.
21. Kim HS, Kim TI, Kim WH, et al. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1333-41.
22. Ko CW, Dominitz JA. Complications of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2010;20:659-71.

## Reversal of direct-acting oral anticoagulants: notes on the consensus of the Anticoagulation Education Task Force

W. Ageno

Department of Medicine and Surgery, Università dell'Insubria, Varese, Italia

### Introduction

Four direct oral anticoagulants (DOACs) are currently approved for clinical use in different indications including venous thromboembolism (VTE) prevention in patients undergoing major orthopedic surgery; acute phase treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE); stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPAF); and the treatment of acute coronary syndromes. The uptake of the DOACs in clinical practice has been particularly fast, especially in some countries where these agents are now more prescribed than vitamin K antagonists (VKAs), in particular for SPAF and for the treatment of DVT. The DOACs have clear practical advantages over VKAs, including the administration in fixed dose regimens without the need for routine laboratory monitoring, the reduced number of drug-drug interactions and the limited food-drug interactions, and their fast onset and offset of action. In addition, the DOACs have gained a great interest among physicians and also patients thanks to the results of phase III randomized clinical trials consistently showing a favorable safety profile both in SPAF, with a 52% lower risk of intracranial haemorrhage in comparison to VKAs (1), and in VTE treatment, with a statistically significant 39% reduction in major bleeding rates in comparison to VKAs (2). These findings have been confirmed by a number of post-marketing observational studies (3-11). A pooled analysis of safety outcomes among the more than 100,000 patients enrolled in phase III clinical trials found that, compared to warfarin, the risk of fatal bleeding was 50% lower among DOAC-treated patients than in patients treated with standard anticoagulation (12).

Despite these advantages, after the approval of the DOACs there was a clear need to define optimal strategies to manage patients requiring urgent invasive procedures and patients presenting with bleeding complications. There was in particular the impression that the lack of an antidote could represent a major limitation in the use of these novel agents.

As of today, there is still no high-quality evidence on which to base recommendations for DOACs reversal when required. Their relatively short half-life certainly offers an advantage in non-urgent situations, when withholding DOACs is usually sufficient to allow an adequate management of the patients. However, severe liver or renal impairment affect excretion and may result in substantial prolongation of the half-lives and need to be taken into account.

In the need for urgent reversal, a number of strategies have been proposed, including the administration of activated charcoal if the DOACs were ingested within 2 hours or the use of nonspecific reversal agents that promote the formation of fibrin, such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated PCC (aPCC), and recombinant

factor VIIa (13). Unfortunately, current evidence on the efficacy of these agents is based on animal models and studies in healthy volunteers using laboratory end-points and these pro-haemostatic agents produce a risk of thrombosis. For this reason, the addition of PCC or aPCC to the best supportive therapy is suggested only for patients with severe or life-threatening DOAC-associated bleeding (14,15). To obviate the need for non-specific intervention and to reduce the risk of side effects in several clinical settings including life-threatening bleeding, urgent interventions, or major trauma, specific reversal agents have been developed.

### Specific reversal agents

three reversal agents are currently under development, idarucizumab, andexanet alfa, and ciraparantag. Idarucizumab, the reversal agent that is specific for the direct thrombin inhibitor dabigatran, is licensed in Europe, the United States, Canada, and several other countries worldwide. The approval by the Food and Drug Administration (FDA) in the United States of a specific reversal agent of factor Xa directed agents, andexanet alfa, is expected soon. Finally, the universal reversal agent ciraparantag is in earlier clinical development.

### Idarucizumab

Idarucizumab is a monoclonal antibody fragment. Its affinity with dabigatran is 350-fold higher than with thrombin, thus allowing rapid and almost irreversible neutralization of both free and thrombin-bound drug<sup>16</sup>. The half-life of this reversal agent, which is mainly excreted via the kidneys, is about 45 minutes in subjects with normal renal function (16). No procoagulant effects after the administration of idarucizumab have so far been reported (17-18).

Idarucizumab is currently assessed in a phase III trial, REVERSE-AD, which is actively enrolling two prospective cohorts of dabigatran-treated patients requiring urgent reversal (19). In the first cohort, adult patients presenting with overt, uncontrollable, or life-threatening bleeding are eligible if they require a reversal agent in the opinion of the investigator; in the second cohort, adult patients requiring surgery or other invasive procedures that can not be delayed for at least 8 hours. All patients receive 5 g of intravenous idarucizumab administered as two bolus infusions no more than 15 minutes apart, each containing 2.5 g of the reversal agent. The primary end-point of the study is the maximum percentage reversal of the anticoagulant effect of dabigatran on the basis of the measurement of the dilute thrombin time or ecarin clotting time at any point from the end of the first infusion to 4 hours after the second infusion. Clinical outcomes include the severity of bleeding and haemodynamic stability for the

first cohort, and haemostasis during the procedure for the second cohort. In an interim analysis of the first 90 patients enrolled in the study (51 in the first cohort and 39 in the second cohort) (20), the median maximum percentage reversal of anticoagulant activity was 100% and, after the target dose was administered, complete reversal was evident at 4 hours. At 12 hours and 24 hours, the dilute thrombin time was below the upper limit of the normal in 90% of patients with bleeding who could be evaluated and 81% of those who underwent urgent procedures. The median reported time to cessation of bleeding among patients who required reversal because of major bleeding was 11.4 hours. Among patients who underwent a procedure, normal intraoperative haemostasis was reported in 92%, and mildly or moderately abnormal haemostasis was reported in 5.5% and 2.8% of patients, respectively. Thrombotic events occurred in five patients, one within 72 hours of idarucizumab administration and 4 later. None was receiving antithrombotic therapy when these events occurred. No serious adverse reactions were seen in these studies, nor were anti-drug antibodies detected.

### Andexanet alfa

Andexanet alfa is a recombinant modified human factor Xa variant (21). It acts as a decoy for the oral factor Xa inhibitors (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, but also low molecular weight heparins and fondaparinux), thus binds and sequestering them within the vascular space and restoring factor Xa activity (22). Andexanet alfa has half-life of approximately 1 hour.

In studies conducted in volunteers, an intravenous andexanet bolus of 400 mg rapidly, but transiently, reversed 94% of the anti-factor Xa activity of apixaban and 800 mg reversed 92% of rivaroxaban (23). Lower doses of andexanet were needed to reverse apixaban than rivaroxaban because drug concentrations are lower with twice daily dosing. The administration of a bolus followed by a 2-hour intravenous infusion of andexanet at a dose of 4 and 8 mg/min for apixaban and rivaroxaban, respectively, resulted in a more sustained reversal (23). No serious adverse events or thrombotic events were observed.

The efficacy and safety of andexanet alfa is currently assessed by an ongoing phase III prospective cohort study. In this study, patients with major bleeding within 18 hours after the administration of a factor Xa inhibitor receive a bolus of andexanet alfa followed by a 2-hour infusion of the drug. The doses used in the study are a bolus of 400 mg and an infusion of 480 mg in patients who had taken apixaban or rivaroxaban more than 7 hours before the administration of andexanet alfa; a bolus of 800 mg and an infusion of 960 mg for patients who had taken enoxaparin, edoxaban, or rivaroxaban 7 hours or less before the administration of andexanet alfa. The two primary outcomes of this study are the percent change in the anti-factor Xa activity and the rate of excellent or good hemostatic efficacy 12 hours after the infusion of andexanet alfa (24). A preliminary report of the first 67 patients, in most cases with gastrointestinal or intracranial bleeding, was recently published (24). After the administration of the bolus, the median anti-factor Xa activity was decreased by 89% in patients treated with rivaroxaban and by 93% in patients receiving apixaban. The effect was sustained during the infusion, while a relative decrease from baseline of 39% in patients treated with rivaroxaban and 30% in patients receiving apixaban was detected 4 hours after the end of the infusion.

Clinical haemostasis 12 hours after the infusion was excellent or good in 37 of 47 patients in the efficacy population and thrombotic events occurred in 12 of 67 patients during the 30-day follow-up.

### Ciraparantag

Ciraparantag is a small, synthetic, positively charged molecule that binds to unfractionated heparin, low molecular weight heparin, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and dabigatran via hydrogen bonds (25). In healthy volunteers treated with edoxaban, an intravenous bolus of ciraparantag shortened the whole blood clotting time to within 10% of baseline in a dose-dependent manner (26). In another study, ciraparantag completely reversed the whole blood clotting time induced by enoxaparin in a dose related manner (27). No procoagulant or side effects were detected in doses up to 300 mg. Additional studies in healthy volunteers are underway.

### Indications for the administration of reversal agents and recommendations from the anticoagulation education task force

The management of anticoagulant-associated bleeding depends on the severity of bleeding and is firstly based on general measures, which include fluid resuscitation, red blood cell transfusion and, most importantly, the diagnosis and treatment of the bleeding site. The reversibility of the anticoagulant drug with blood products and drug-specific reversal agents, when available, represent important, additional specific interventions. To optimize the use of reversal strategies in each hospital, the implementation of local protocols that include all necessary actions and define the role of all specialists to be involved is required.

To provide some guidance on how to develop such protocols, we recently organized a meeting aimed at discussing the current status of anticoagulation reversal and the possible changes in the management of bleeding associated with DOACs. At this meeting, different medical professional societies, patient groups, and healthcare providers were invited. This task force produced a white paper containing some recommendations on who qualifies for treatment with a reversal agent and how to manage access to these agents (28). In particular, we recommended the development of local protocols to identify key stakeholders involved in anticoagulant reversal; define logistic matters, such as drug storage; and define which patients should be candidate to receive reversal agents (28). It was suggested that a multidisciplinary team should be nominated, with the inclusion of experts in emergency care and bleeding management, as well as pharmacists and administrators and that some clear guidance to which situations warrant prompt use of reversal agents should also be given. The task force approved the guidance document produced by the International Society on Thrombosis and Haemostasis, which recommended the use of reversal agents in patients with life-threatening bleeding; bleeding in a closed space or critical organ; persistent major bleeding despite local measures or risk of recurrent bleeding because of delayed DOAC clearance or DOAC overdose; need for urgent intervention that is associated with high risk of bleeding; and emergency surgery or intervention in patients at high risk for bleeding (29). Finally, it was suggested that education of patients about DOACs by healthcare pro-

professionals is also key, and it should include appropriate instructions for detecting and reporting adverse reactions, with all patients receiving contact information of the prescribing clinic.

The task force also found crucial that clinicians and patients understand that rapid reversal of anticoagulation is not sufficient per se to solve bleeding until the source of bleeding has been adequately treated. Thus, the management of bleeding should never only rely on the use of a reversal agent.

## Conclusions

Indeed, more information is still needed on the efficacy and safety of reversal agents, given the limited number of patients currently enrolled in phase III clinical trials. The lack of a control group in these studies also contributes to limit our understanding of their efficacy. For this reason, all clinicians involved in the management of anticoagulated patients and in the emergency setting should try to contribute to registries when using these reversal agents, and more in general, when managing severe complications in patients on DOACs with the aim to improve our knowledge.

## References

- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
- Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-75.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157-64.
- Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-73.
- Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K, Gelbricht V, et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2015;113:1247-57.
- Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med* 2014;127:650-6.
- Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2015;175:18-24.
- Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124:955-62.
- Olesen JB, Sørensen R, Hansen ML, Lamberts M, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naïve atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace* 2015;17:187-93.
- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145-53.
- Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol* 2016;3:e12-21.
- Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014;124:2450-8.
- Siegal DM. Managing target-specific oral anticoagulant associated bleeding including an update on pharmacological reversal agents. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39:395-402.
- Heidbuechel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-507.
- Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood* 2014;123:1152-8.
- Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015;386:680-90.
- Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015;113:943-51.
- Glund S, Stangier J, van Ryn, Schmohl M, et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover Phase Ib study. *Clin Pharmacokinet* 2016 e-pub ahead of print.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* 2015;114:198-205.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-20.
- Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-24.
- Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013;19:446-51.
- Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-24.
- Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;Epub ahead of print
- Sullivan DW, Jr., Gad SC, Laulich B, Bakhru S, et al. Nonclinical Safety Assessment of PER977: A Small Molecule Reversal Agent for New Oral Anticoagulants and Heparins. *Int J Toxicol* 2015;34:308-17.
- Ansell JE, Bakhru SH, Laulich BE, Steiner SS, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014;371:2141-2142.
- Ansell JE, Laulich BE, Bakhru SH, Hoffman M, et al. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2016;Epub ahead of print.
- Ageno W, Buller HR, Falanga A, Hacke W, et al. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations. Anticoagulation Education Task Force White Paper. *Thromb Haemost* 2016;116: Epub ahead of print
- Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:623-7.



## Manejo antitrombótico de la cardiopatía embolígena en el paciente con cáncer

E. Pina Pascual, J. Peris, E. Rosselló, P. Domènech

Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

### Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en la población general, con una prevalencia del 1.5%-2% que aumenta hasta un 10 % y un 18% a los 80 y 85 años, respectivamente (1).

Se ha descrito una mayor incidencia en los pacientes con cáncer. Esto se debe a que junto a los factores de riesgo tradicionales (HTA, insuficiencia cardíaca, valvulopatía, enfermedad pulmonar crónica, alteraciones electrolíticas, IRC...) que predisponen a desarrollarla, el aumento de la frecuencia de cáncer en pacientes con edad avanzada y la coexistencia de otros factores que predisponen a la aparición de la FA, como algunos tratamientos oncológicos o la misma progresión de la enfermedad incrementan su riesgo (2).

Además de ser más frecuente, su aparición durante el tratamiento oncológico se ha relacionado con una mayor morbimortalidad. Se ha demostrado un aumento en la incidencia de complicaciones cardiovasculares respecto a la población general, multiplicando por cinco el riesgo de ictus y por tres el riesgo de fallo cardíaco (3). Por otro lado, el debut de una FA durante un proceso oncológico puede afectar a la evolución de la propia enfermedad, al condicionar en algunos pacientes un cambio en la estrategia terapéutica.

### Epidemiología

Las primeras publicaciones que relacionan FA y cáncer surgen en pacientes con infiltración o compresión cardíaca tumoral y en pacientes sometidos a cirugía torácica. La evidencia más amplia la obtenemos de pacientes con cáncer de pulmón sometidos a resección tumoral, donde se han reportado incidencias que oscilan entre el 6%-32% (4-6). Otras cirugías oncológicas también se han relacionado con la aparición de FA después de la cirugía, aunque con menor frecuencia. Se han descrito incidencias de un 4,4% y de un 9,2 % después de una colectomía por un cáncer de colon y de la resección de un tumor de esófago, respectivamente (7,8). En pacientes con tumores no operables, tratados con quimioterapia o radioterapia también se ha demostrado una mayor frecuencia de FA, debido a la cardiotoxicidad producida por algunos fármacos y la fibrosis pulmonar producida por la radioterapia torácica.

En estudios de casos-controles, la relación entre FA y cáncer en pacientes de reciente diagnóstico que todavía no han recibido ningún tratamiento también ha sido descrita, de manera que se ha sugerido que el propio tumor es un factor que predispone a una FA de nueva aparición.

### Fisiopatología

Se deben diferenciar a los pacientes con FA ya conocida antes del diagnóstico del cáncer y a los pacientes con FA de nueva aparición, ya que probablemente cada una de estas situaciones tiene una etiopatogenia propia.

Las comorbilidades relacionadas con el cáncer (hipoxia, alteraciones metabólicas, sepsis, cirugía, alteraciones electrolíticas), podrían fomentar la aparición de una FA en los pacientes con cáncer (9). Por otro lado, la FA de nueva aparición puede ser consecuencia de un desequilibrio en el sistema nervioso autónomo secundario a la activación de la vía parasimpática producida por el dolor u otras formas de estrés físico o emocional. También podría ser desencadenada por algunos síndromes paraneoplásicos, como el hipertiroidismo o por reacciones autoinmunes (10). En algunos casos, como en los tumores primarios o metastásicos cardíacos o de tejidos adyacentes al corazón como el pulmón o el esófago, la FA es una manifestación directa de la invasión tumoral.

Algunos fármacos citotóxicos, como el cisplatino, 5-fluorouracilo, doxorubicin, paclitaxel/docetaxel, ifosfamida, gemcitabina y mitoxantrone, así como la terapia molecular que incluye los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de la tirosin-kinasa y los agentes antiangiogénicos pueden dañar el sistema cardiovascular. Además de los tratamientos oncológicos, la terapia de soporte con agentes antieméticos como el ondansetron o los bifosfonatos también pueden inducir arritmias (11,12).

La combinación de estas terapias con radioterapia potencia la toxicidad cardíaca. Pueden dañar el sistema cardiovascular deteriorando la función cardíaca y aumentando las alteraciones del flujo hemodinámico y el riesgo de eventos tromboticos en los pacientes oncológicos.

La inflamación juega un importante papel en la carcinogénesis y podría ser una explicación de la relación entre el cáncer y la FA. Se ha demostrado una elevación significativa de los niveles séricos de proteína C reactiva en pacientes con FA y cáncer, lo que implica que existe una inflamación sistémica. Otros marcadores de inflamación, como el factor de necrosis tumoral alfa, las interleukinas 2,6 y 8, así como la neutrofilia, se han observado en pacientes con FA post-operatoria (13). Sin embargo, no se ha demostrado que el cáncer sea un factor predictivo independiente de FA.

En resumen, los mecanismos que inducen la FA en los pacientes con cáncer no han sido suficientemente estudiados. Los datos que tenemos hasta el momento sugieren que el cáncer por sí mismo no es la causa de la FA aunque sí la induce a través de un mecanismo de inflamación sistémico producido por el mismo tumor. Esto junto a la cardiotoxicidad de algunos tratamiento oncológicos y

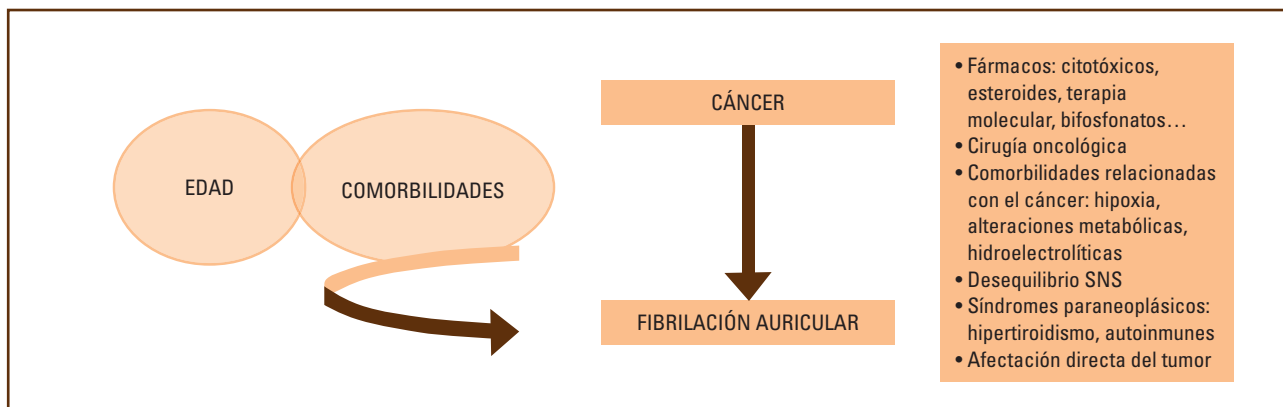


Figura 1. Potenciales mecanismos que inducen la FA en el cáncer.

a los factores de riesgo basales del paciente hacen que el riesgo de desarrollar una FA durante la evolución de la enfermedad se incremente (2,14,15) (Figura 1).

### Tratamiento

En la población general, la FA multiplica por cinco el riesgo de ictus. Con el fin de identificar a los pacientes de más riesgo tromboembólico, que se beneficiarán del tratamiento anticoagulante, se recomienda utilizar una escala predictiva de riesgo. La escala CHADS2 y más recientemente la escala CHA2DS2-VASc son las más ampliamente utilizadas (Tabla I).

Se ha demostrado que la FA de nueva aparición se relaciona con un peor pronóstico en los pacientes con cáncer. Tienen un mayor riesgo de tromboembolismo y de fallo cardíaco, así como mayor mortalidad consecuencia de la disfunción cardíaca en un paciente frágil e inmunodeprimido. Además, el cáncer por sí mismo promueve un estado protrombótico con la liberación de sustancias procoagulantes, fibrinolíticas y de citoquinas inflamatorias que alteran el endotelio vascular y que incrementan el riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes con FA (16).

A pesar de esto, en ninguna de estas escalas se incluye el cáncer como factor predictivo de riesgo y ninguna de ellas ha sido validada en pacientes con cáncer activo. En el estudio de Hu et al. la escala CHADS2 no predice el riesgo de tromboembolismo en los pacientes con cáncer y FA de nueva aparición (debut posterior al diagnóstico del cáncer), mientras que sí lo es en los pacientes con cáncer y FA ya presente antes del diagnóstico de cáncer. Estos resultados sugieren que este score puede no ser apropiado para establecer el riesgo de tromboembolismo en los pacientes con cáncer y FA (3).

La indicación de cómo realizar el tratamiento anticoagulante de forma sistemática en estos pacientes todavía no está bien definida. El aumento del riesgo de sangrado, la respuesta impredecible a los AVK y la falta de estudios realizados en esta población hace que el tratamiento de elección sea controvertido.

Antes de indicar un tratamiento antitrombótico, se deben tener en consideración algunas situaciones que pueden incrementar el

riesgo hemorrágico y que contraindican el tratamiento, como la presencia de tumores intracraneales, la trombocitopenia o defectos de coagulación severos derivados del propio tumor (sobre todo en neoplasias hematológicas) o del tratamiento oncológico.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido los fármacos de elección en el tratamiento de la FA desde hace años. Sin embargo en los pacientes con cáncer, su indicación no es tan obvia como parece. Hasta la actualidad no disponemos de datos en el campo de la FA, el riesgo/ beneficio de los AVK en los pacientes con cáncer solo ha sido estudiado en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). En este contexto, la HBPM ha demostrado ser más eficaz que los AVK, sin diferencias significativas en el riesgo de hemorragia mayor, siendo el tratamiento de elección durante los primeros 6 meses después de un TEV asociado a cáncer (17).

En la práctica clínica, en los pacientes con cáncer, se prefieren las HBPM a los AVK por su menor interacción farmacológica y su respuesta más predecible. Sin embargo, en la prevención del ictus en los pacientes con FA y cáncer muchos especialistas optan por realizar el mismo tratamiento que en los pacientes sin cáncer. Los AVK en los pacientes con cáncer tienen severas limitaciones, principalmente las interacciones con fármacos o con la dieta sobretodo en pacientes sometidos a quimioterapia. En un estudio reciente, se ha demostrado que los pacientes con cáncer y FA de debut, tienen un peor control del tratamiento anticoagulante con AVK durante los primeros 6 meses que los pacientes con FA ya conocida antes del diagnóstico del cáncer (18).

Con la aparición de los anticoagulantes orales inhibidores directos (AOID's), estos se han convertido en los fármacos de primera elección en la población general y su uso se está viendo incrementado de forma importante en los últimos años. La no necesidad de monitorización en el laboratorio, la no interacción con la dieta y la menor interacción farmacológica, junto con la comodidad de una administración oral hace que sea un tratamiento sumamente atractivo en los pacientes con cáncer. Sin embargo, a pesar de las ventajas que ofrecen, todavía no se conoce cuál es el perfil de seguridad en estos pacientes. De forma general, los AOIDs han demostrado disminuir el riesgo hemorrágico compa-

Tabla I. Escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>c</sub>		
Factor de riesgo		Puntos
Disfunción del ventrículo izquierdo. Insuficiencia cardíaca		+1
Hipertensión		+1
Edad > 75 años		+2
Diabetes mellitus		+1
Ictus o accidente isquémico transitorio previo		+2
Enfermedad vascular		+1
Edad: 65-74 años		+1
Sexo femenino		+1

Escala CHADS <sub>2</sub>		
Letra	Factor de riesgo	Puntos
C	Insuficiencia cardíaca	1
H	HTA	1
A	Edad > 75 años	1
D	Diabetes mellitus	1
S	Ictus previo	2

rado con los AVK, sin embargo los pacientes con cáncer tienen un riesgo de entre 2-6 veces superior de hemorragia durante el tratamiento anticoagulante debido a múltiples factores de riesgo: cirugía, trombocitopenia, insuficiencia hepática y renal, o por lesión de mucosas por contacto directo del tumor. La presencia de estos factores puede hacer que los AOIDS tengan mayor riesgo de sangrado que en la población de los estudios. Por otro lado, los pacientes con cáncer también tienen incrementado el riesgo trombótico, por lo que tampoco es seguro que las mismas dosis de AOIDS utilizadas en la población general sean igual de eficaces para la prevención del ictus en la FA en los pacientes con cáncer activo.

Es importante resaltar que los AOIDS son sustratos del transportador de la gp-P y apixabán y rivaroxabán se metabolizan principalmente por vía hepática a través de la vía del citocromo p450 (CYP) 3A4. Por consiguiente, el uso concomitante de inhibidores o inductores del transportador de la gp-P / CYP3A4 pueden hacer

variar los niveles de anticoagulación de estos fármacos (Tabla II).

A pesar de que la mayoría de fármacos quimioterápicos inducen o inhiben el transportador de la gp-P y/o el CYP3A4, no disponemos de suficientes datos sobre el uso combinado con los diferentes AOIDS ni sobre las consecuencias clínicas que pueden derivar. Algunos de los fármacos que interactúan son los alcaloides de la vinca, los taxanos, los inhibidores de la tirosin kinasa (excepto el erlotinib, gefitinib y sorafenib), fármacos inmunomoduladores, glucocorticoides e inmunosupresores (excepto el everolimus). Otros fármacos usados como terapia de soporte o como tratamiento antiemético durante el tratamiento oncológico también pueden alterar las concentraciones de los AOIDS al inhibir o inducir la vía del CYP3A4 (aprepitant y fosaprepitant, antagonistas de la neurokinina 1) (19,20).

Los principales estudios pivotaes que compararon dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban frente a warfarina en la prevención del ictus en pacientes con FA (ROCKET-AF study, ARISTOTLE study, RE-LY study y ENGAGE AF-TIMI 48 trial, respectivamente), excluyeron a pacientes con una esperanza de vida corta, por lo que esto limita la extrapolación de los resultados a los pacientes con cáncer activo (21-24) (Tabla III).

La única información de la que disponemos proviene de un análisis post-hoc de un pequeño grupo de pacientes del estudio ARISTOTLE que sugiere una disminución del 70% del riesgo de ictus/embolismo sistémico, infarto de miocardio, muerte en los pacientes con cáncer activo y FA incluidos y tratados con apixabán comparado con warfarina ( $p = 0,04$ ) (25).

La única información de la que disponemos proviene de un análisis post-hoc de un pequeño grupo de pacientes del estudio ARISTOTLE que sugiere una disminución del 70% del riesgo de ictus/embolismo sistémico, infarto de miocardio, muerte en los pacientes con cáncer activo y FA incluidos y tratados con warfarina comparado con apixabán ( $p = 0,04$ ) (25). Otro estudio retrospectivo reciente, ha demostrado que la eficacia y seguridad de rivaroxabán en el tratamiento de la FA no valular en una población con cáncer activo es comparable con los resultados del estudio ROCKET-AF, obtenidos en la población general. La incidencia acumulada de ictus y de sangrado mayor al año en la cohorte de pacientes con cáncer tratados con rivaroxabán es de 1,4% y 1,2%, respectivamente. Estos resultados son similares a una incidencia de 1,7% de ictus/embolismos sistémicos y de 3,6% de sangrado mayor obtenidos en la población general del estudio ROCKET-AF (26).

Con la escasa evidencia clínica de la que disponemos actualmente, la indicación y la elección del tratamiento anticoagulante en los pacientes con FA y cáncer debe de hacerse después de valorar el riesgo-beneficio del mismo de forma individualizada.

La European Society of Cardiology (ESC), recomienda que en los pacientes con un CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> score igual o superior a 2 se considere realizar tratamiento anticoagulante si la cifra de plaquetas está por encima de 50000/mm<sup>3</sup>. Como fármaco de elección, sugieren los AVK si se puede mantener un buen control del tratamiento (TTR > 70%), aunque las opciones de tratamiento anticoagulante incluyen la HBPM, los AVK, y los AOIDS. Aconsejan evitar el tratamiento con AVK en los pacientes con cáncer metastásico o elevado riesgo hemorrágico (27).



Tabla II. Interacción entre AOIDs y fármacos oncológicos				
P-glicoproteína		CYP3A4		
Inhibidores	Inductores	Inhibidores	Inductores	
Imatinib Nilotinib Lapatinib Sunitinib Crizotinib Vandetanib Tamoxifeno Enzalutamida Abiraterona Ciclosporina Tacrolimus Dexametasona	Vinblastina Doxorrubicina Dexametasona	Vinblastina Vincristina Vinorelbina Docetaxel Etopósido Doxorrubicina Idarrubicina Ciclofosfamida Ifosfamida Lomustina Tamoxifeno Anastrozol Imatin	Dasatinib Nilotinib Lapatinib Crizotinib Bicalutamida Abiraterona Ciclosporina Sirolimus Temsirolimus Tacrolimus Bortezomib Aprepitant Fosaprepitant Fenataniolo Metadona Acetaminofeno	Paclitaxel Vemurafenib Enzalutamida Dexametasona Prednisona Bexarotene Aprepitant Fosaprepitant

Tabla III. Estudios pivotaes AOIDs vs warfarina en FA. Incidencia de ictus y embolismos sistémicos y de hemorragia intracraneal				
Estudio	Fármaco	AOID (%/año)	Warfarina (%/año)	p
<b>Ictus /Embolismos sistémicos</b>				
RE-LY	Dabigatran 110 mg/12 h	1.53	1.69	0.34
	Dabigatran 150 mg/12 h	1.11	1.69	<0.001
ROCKET-AF	Rivaroxaban 15-20 mg/24 h	2.10	2.40	0.12
ARISTOTLE	Apixaban 2.5-5 mg/12 h	1.27	1.60	0.01
ENGAGE-AF-TIMI 48	Edoxaban 60 mg/24 h	1.57	1.80	0.08
	Edoxaban 30 mg/24 h	2.04	1.80	0.10
<b>Hemorragia intracraneal</b>				
RE-LY	Dabigatran 110 mg/12 h	0.12	0.38	<0.001
	Dabigatran 150 mg/12 h	0.10	0.38	<0.001
ROCKET-AF	Rivaroxaban 15-20 mg/24 h	0.50	0.70	<0.02
ARISTOTLE	Apixaban 2.5-5 mg/12 h	0.24	0.47	<0.001
ENGAGE-AF-TIMI 48	Edoxaban 60 mg/24 h	0.26	0.47	<0.001
	Edoxaban 30 mg/24 h	0.16	0.47	<0.001

### Conclusiones

1. El riesgo de FA en los pacientes con cáncer está incrementado respecto a la población general.
2. Los factores de riesgo relacionados con el propio tumor y el tratamiento oncoespecífico junto con los factores

de riesgo basales del paciente, principalmente la edad, tienen un papel importante en la aparición de una FA de nuevo.

3. No existe evidencia suficiente sobre el tratamiento anticoagulante de elección de la FA en los pacientes con cáncer. La indicación del mismo se deberá realizar después de valorar el riesgo-beneficio de forma individualizada.

## Bibliografía

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
2. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology. Atrial Fibrillation in Cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(10):945-53.
3. Hu YF, Liu CJ, Chang PM, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol* 2013;165:355-7.
4. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, O'Brien S, Harpole D. Risk for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 368-74.
5. Imperatori A, Mariscalco G, Riganti G, Rotolo N, Conti V, Dominioni L. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study. *J Cardiothorac Surg* 2012;7:4.
6. Roselli EE, Murthy SC, Rice TW, et al. Atrial fibrillation complicating lung cancer resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:438-44.
7. Siu CW, Tung HM, Chu KW, Jim MH, Lau CP, Tse HF. Prevalence and predictors of new-onset atrial fibrillation after elective surgery for colorectal cancer. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(1):S120-3.
8. Bhave PD, Goldman LE, Vittinghoff E, Maselli J, Auerbach A. Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery. *Am Heart J* 2012;164:918-24.
9. Mann DL, Krone RJ. Cardiac disease in cancer patients: an overview. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:80-7.
10. Guzzetti S, Costantino G, Fundaro C. Systemic inflammation, atrial fibrillation, and cancer. *Circulation* 2002;106:e40.
11. Kaakeh Y, Overholser BR, Lopshire JC, Tisdale JE. Drug-induced atrial fibrillation. *Drugs* 2012;72:1617-30.
12. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102-11.
13. Lainscak M, Dages N, Filippatos GS, Anker SD, Kremastinos DT. Atrial fibrillation in chronic non-cardiac disease: where do we stand? *Int J Cardiol* 2008;128:311-5.
14. Mery B, Guichard JB, Guy JB, Vallard A, Barthelemy JC, Da Costa A, Magné N, Bertoletti L. Atrial fibrillation in cancer patients: Hindsight, insight and foresight. *Int J Cardiol* 2017;240:196-202.
15. Fitzpatrick T, Carrier M, Le Gal G. Cancer, atrial fibrillation, and stroke. *Thromb Res* 2017;155:101-5.
16. Katriotis DG, Gersh BJ, Camm AJ. Anticoagulation in Atrial Fibrillation, current concepts. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2015;4(2):100-7.
17. Farge D, Debourdeau P, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:56-70.
18. Ambrus DB, Reisman JI, Rose AJ. The impact of new-onset cancer among veterans who are receiving warfarin for atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2016;144:21-6; PMID:27270218.
19. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora Silvio, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14-25.
20. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patients. *The Oncologist* 2014;19:82-93.
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
22. Patel MR, Mahaffey KW, Garg L, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
23. Granger CB, Alexander JH, Mc Murray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
24. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2013;34:1498-505.
25. Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and active cancer: insights from the ARISTOTLE trial, New Trends in Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation, August 2016 (Symposium conducted at the European Society of Cardiology Congress 365, Rome, Italy).
26. Laube ES, Yu A, Gupta D et al. Rivaroxaban for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation and active cancer. *AM J Cardiol* 2017.
27. 2016 ESC Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for practice guidelines. *European Heart Journal* 2016;37:2768-801.

## Coagulopatías: novedades útiles en la práctica clínica habitual a corto y medio plazo

COORDINADORAS: M.<sup>a</sup> E. Mingot Castellano. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga  
M.<sup>a</sup> F. López Fernández. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña

El objetivo de los métodos biológicos es facilitar el diagnóstico y tratamiento de alteraciones o defectos del sistema hemostático. En las últimas décadas, se ha incrementado sustancialmente el espectro de métodos de laboratorio disponibles, acortado el tiempo en la emisión de resultados y facilitado su acceso a múltiples especialistas. Estos aspectos combinados con los derivados de la medicina defensiva conllevan en ocasiones a un abuso en la solicitud y realización de pruebas con importantes implicaciones clínicas, terapéuticas y económicas. Por ello los laboratorios deben encontrar y poner en marcha estrategias que eviten su mala utilización. La enfermedad de von Willebrand (EVW) y las alteraciones de la hemostasia en neonatos y niños, son dos áreas en las que se necesitan nuevas estrategias por sus características específicas e importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

La EVW es la coagulopatía hereditaria más frecuente, aunque la prevalencia de los defectos clínicamente relevantes es mucho menor. Es heterogénea en su patrón de herencia y alteraciones precisándose para efectuar un diagnóstico correcto múltiples pruebas no siempre disponibles. El empleo del análisis multimérico (AM) del factor von Willebrand (FVW) en el diagnóstico fenotípico de la enfermedad sigue siendo controvertido. En la comunicación seleccionada por el Comité Científico y, presentada por la Dra. Almudena Pérez Rodríguez, en nombre del Proyecto multicéntrico “Perfil clínico y molecular de la EVW en España (PCM-EVW-ES)”, se evalúa el valor del AM del FVW en el proceso diagnóstico de la EVW en una cohorte española de 480 pacientes estudiados tanto local como centralmente, incluyendo el análisis genético del FVW mediante metodología NGS. De los resultados obtenidos en dicho proyecto se deduce que, si bien el AM del FVW es una metodología laboriosa, que requiere notable experiencia en su realización, y que puede no ser de ayuda en un 16,5% de los pacientes, sigue siendo un método diagnóstico esencial en ausencia del estudio genético del FVW, o cuando la mutación encontrada es novel. Además, constituye un método confirmatorio en los casos con mutación previamente descrita, siendo de utilidad para confirmar y mejorar el diagnóstico de la EVW.

La Dra. María Falcón Rodríguez profundiza en los cambios fisiológicos del sistema hemostático desde la vida fetal a la adolescencia conocidos como “developmental hemostasis” o hemostasia en desarrollo. El sistema de la coagulación, que incluye proteínas procoagulantes y anticoagulantes, se inicia en el feto en la 10 semana de gestación y evoluciona durante la edad pediátrica. La identificación e interpretación de estudios de hemostasia realmente alterados constituye un desafío debido a que la concentración de los componentes del sistema hemostático en la edad pediátrica, especialmente en prematuros y neonatos, difiere sustancialmente de la de los adultos. Los tiempos de coagulación prolongados observados, pueden ser normales si se valoran teniendo en cuenta la edad del niño. Por esta razón es necesario nuevas estrategias que tengan en cuenta los rangos de referencia para cada grupo de edad, y que nos permitan una adecuada interpretación de los resultados y reducir el uso de profilaxis antihemorrágicas innecesarias.

El Dr. Javier Rodríguez Martorell nos introduce en el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia crítica. Se trata de una entidad frecuente que requiere de un tratamiento urgente dada su alta morbimortalidad. El desarrollo de protocolos hospitalarios para su abordaje se describe como el elemento principal para la mejora de la supervivencia de estos pacientes. Esta no es una tarea fácil dada la falta de definiciones ágiles de esta entidad y de estudios clínicos de alta evidencia por lo urgente de la situación. En las próximas líneas se describirán las distintas definiciones de hemorragia crítica, la etiopatogenia de su coagulopatía y la terapia hemostática específica que podemos utilizar, siendo estos dos últimos apartados las claves por las que se consultará a un hematólogo en esta situación. No debemos olvidar que la coagulopatía forma parte de la llamada tríada letal, junto a la hipotermia y la acidosis, responsable de mortalidad de estos pacientes.

En los últimos años se ha producido un desarrollo sin precedentes en el tratamiento de la hemofilia congénita. Los principales esfuerzos se dirigen a reducir el número de infusiones del factor deficiente y a sustituir la vía intravenosa por la subcutánea. La hipótesis es que esto mejorará ostensiblemente la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes en general. La Dra. María Teresa Álvarez Román, nos explicará cuáles son estas innovaciones, su desarrollo, características, ventajas y posibles inconvenientes. Entre estos últimos sobre todo resulta del máximo interés la información referente al riesgo trombótico de estos agentes en combinación con la necesidad de infundir el factor deficiente en casos de hemorragia aguda o cirugía, en una población de sujetos con hemofilia cada vez de mayor edad.

Finalmente, la Dra. Margareth Ozelo realizará una revisión de una molécula fascinante, el factor IX (FIX) de la coagulación. La biología de este encima de la coagulación es muy diferente a la de su cofactor el factor VIII de la coagulación. Sabemos que existen polimorfismos, como el FIX Padua, cuya actividad es mucho mayor que la del FIX estándar. Esto implica normalidad hemostática pese a niveles deficientes. Revisaremos su implicación en la terapia génica y el riesgo trombótico en la población que lo presenta sin hemofilia asociada. Se abordará también la cinética en el espacio endotelial de la molécula del FIX. Sabemos que el FIX se une al colágeno IV del espacio extravascular de forma saturable y reversible. Existen evidencias que relacionan la gravedad del fenotipo hemorrágico con variaciones en la afinidad de la unión de ambas moléculas. En este apartado se revisará la literatura al respecto y la repercusión que puede tener en el tratamiento de la hemofilia B con los factores estándar y los nuevos factores de vida media larga.

## CS-002. Papel del análisis multimérico del factor von Willebrand en la enfermedad de von Willebrand: enseñanzas del proyecto español PCM-EVW-ES

Pérez-Rodríguez A.<sup>1</sup>, Corrales I.<sup>2</sup>, López-Fernández M. F.<sup>3</sup>, Rodríguez-Trillo Á.<sup>1</sup>, Lourés E.<sup>1</sup>, Costa-Pinto J.<sup>1</sup>, Borràs N.<sup>1</sup>, Vidal F.<sup>2</sup>, Cid A. R.<sup>4</sup>, Bonanad S.<sup>5</sup>, Parra R., Mingot-Castellano M. E.<sup>6</sup>, Navarro N. 6, Batlle J.<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. INIBIC. A Coruña. <sup>2</sup>Banc de Sang i Teixits. Barcelona. <sup>3</sup>Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. <sup>4</sup>Hebron Research Institute. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. <sup>5</sup>Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Vall d'Hebron Research Institute. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona-CIBER de Enfermedades Cardiovasculares. <sup>6</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. <sup>7</sup>Banc de Sang i Teixits. Barcelona-Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>8</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

### Introducción

El análisis multimérico (AM) es una técnica que valora la integridad estructural del factor von Willebrand (FVW) plasmático. En los últimos años, está siendo motivo de controversia debido a su complejidad y por ser considerada poco informativa.

### Objetivo

Demostrar la utilidad del AM en la clasificación/diagnóstico de los pacientes incluidos en el proyecto PCM-EVW-ES valorando su relación con respecto a las razones FVW:RCo/FVW:Ag y FVW:CB/FVW:Ag y el estudio genético.

### Material y métodos

Se realizó el estudio fenotípico y genotípico (método NGS) en 556 pacientes reclutados y en 39 sujetos normales.

### Resultados

Se confirmó el diagnóstico de EVW en 480 pacientes. 253 pacientes presentaban un AM normal, 168 anormal, 42 ausencia total de multímeros y en 17 el resultado no fue concluyente.

Se observó discrepancia diagnóstica entre el AM, las razones FVW:RCo/FVW:Ag y FVW:CB/FVW:Ag y/o el estudio genético en 115 de los 480 pacientes (24%).

Previo al estudio genético, en 55 de los 115 pacientes existía congruencia entre FVW:RCo/FVW:Ag-FVW:CB/FVW:Ag y el patrón multimérico y en 28 de ellos el AM fue muy relevante para establecer un diagnóstico correcto ya que su patrón multimérico era “smearing” y de no haber sido realizado, los pacientes habrían sido diagnosticados erróneamente de EVW 2M en lugar de EVW 2A/2M o tipo 1 “smearly” (Figura 1).

Tras el estudio genético de estos 55 pacientes se observó una mutación previamente descrita en 42, y mutaciones nuevas en los 13 restantes. En 4 pacientes no había correlación fenotipo-genotipo ya que según el fenotipo serían tipo 1 y según la genética tipo 2A.

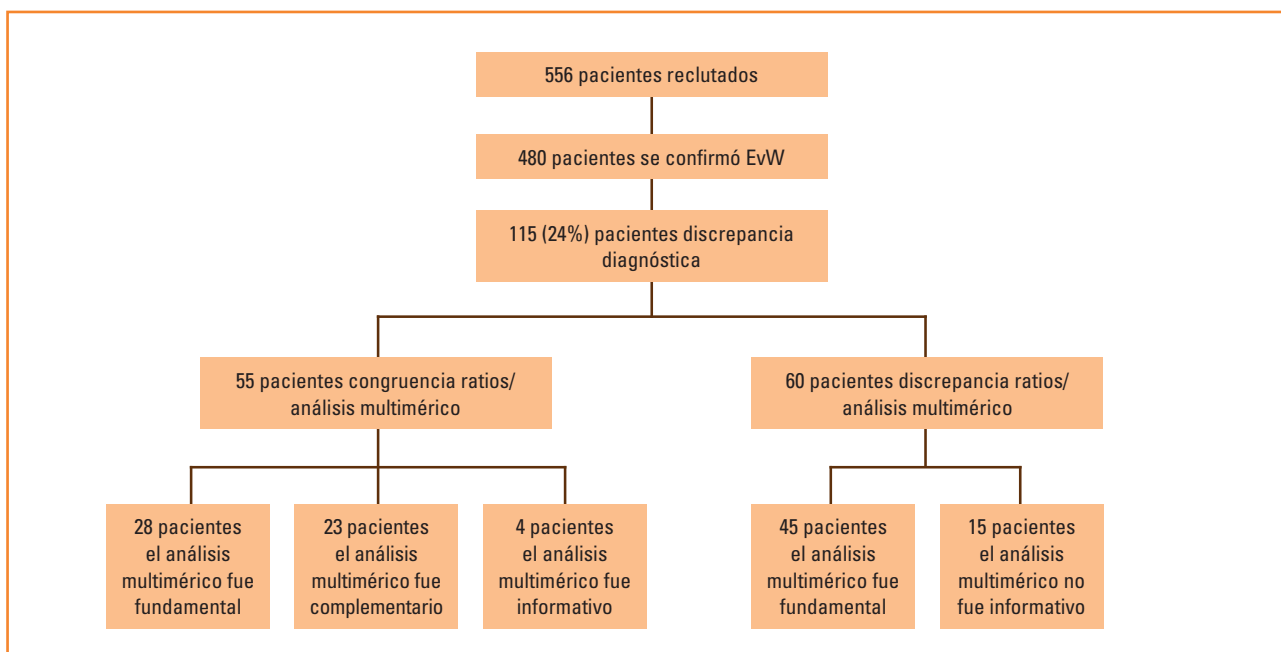


Figura 1

Con respecto a los 60 pacientes de los 115 en los que no existía concordancia (en 3 de ellos el AM era discordante con FVW:RCo/FVW:Ag, en 35 con el FVW:CB/FVW:Ag y en los 22 restantes con ambos cocientes), el AM fue fundamental en 45 (Figura 1).

Posteriormente al estudio genético, se observó una mutación previamente descrita en 44/60 pacientes. En 30 de estos pacientes (68,2%), el AM era concordante con la mutación detectada. En los 14 pacientes (31,8%) restantes es significativo que todos presentaban la misma mutación p.Arg1374His. En 16/60 pacientes las mutaciones eran nuevas.

### Conclusiones

1. Previo al análisis genético, el AM fue fundamental a la hora de establecer una clasificación en 73 de los 115 (63,5%), en

23 (20%) pacientes fue complementario y en 19 (16,5%) no ayudó al diagnóstico.

2. Tras el estudio del VWF, 53 de los 73 pacientes anteriores (72,6%) tenían mutación previamente descrita y el diagnóstico del patrón multimérico fue congruente con el genético.
3. El AM del FVW es un método esencial en ausencia de estudio genético, o cuando la mutación encontrada es nueva, así como método confirmatorio en los casos con mutación previamente descrita.
4. Por lo tanto esta metodología es de utilidad para confirmar y mejorar el diagnóstico de la EVW.

*Agradecimientos: Grants (H16-32544) y (H13-000845) de Baxalta, ahora parte de Shire; y ayudas (PI1201494 and RD12/0042/0053) del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO)-Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).*

## La hemostasia en el neonato o pediatría. ¿Cuándo se deben utilizar el plasma y los concentrados de factores?

M. Falcón Rodríguez, L. Torres Miñana

Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

### Introducción

El término *developmental hemostasia*, que podemos traducir como hemostasia en desarrollo, fue utilizado por primera vez en los años 80 por Maureen Andrews para describir los cambios fisiológicos del sistema de la coagulación que ocurren desde el periodo fetal hasta la edad adulta (1).

La síntesis de las proteínas de la coagulación comienza en la quinta semana de la gestación y aumenta gradualmente de forma paralela a la edad gestacional. Aunque todos los factores de coagulación están presentes en el neonato la mayoría de ellos no alcanzan los valores del adulto hasta los seis meses de vida y algunos hasta la adolescencia (2).

Los cambios en la concentración y la composición de los factores de concentración durante la infancia parecen estar en relación con la función de estas proteínas en otros procesos fisiológicos como son la angiogénesis, la inflamación o la reparación de heridas (3). En la actualidad se desconoce la función que desempeña la mayoría de las proteínas que intervienen en la hemostasia en estos procesos, el papel de alguna de ellas ya se ha establecido y de otras empieza a describirse. La antitrombina tiene propiedades antiangiogénicas lo que justifica que sus niveles sean bajos durante la vida fetal y en los primeros meses de vida en los que hay una importante actividad angiogénica imprescindible para un desarrollo normal (4). También se ha podido demostrar que el factor tisular y la trombomodulina intervienen en la angiogénesis, la inflamación y la reparación de heridas (1). La  $\alpha$ 2-macroglobulina también parece que puede tener un papel importante en los procesos de desarrollo, la inmunidad innata y la inflamación aunque su papel exacto no ha sido esclarecido (4).

Otro hallazgo que apoya el hecho de que fisiológicamente es necesario que existan estos cambios en los niveles de las proteínas del sistema hemostático es la constatación de que el perfil hemostático de los niños trasplantados con un hígado de un adulto es el que corresponde a la edad del receptor a pesar de haber sido trasplantado con un injerto de un adulto (5).

Por todo esto, la teoría más atractiva hasta el momento es que los constantes cambios en el sistema hemostático durante la vida intrauterina y en los primeros meses de la vida pueden responder a mecanismos de compensación para asegurar la hemostasia y, al mismo tiempo, el desarrollo normal del niño (1).

### Hemostasia en el neonato y en la infancia

Los niveles de las proteínas que intervienen en la hemostasia cambian de forma predecible con la edad (Tabla I). Los factores vitamina K dependientes, los factores de contacto y la mayo-

ría de los inhibidores (antitrombina, cofactor II de la heparina,  $\alpha$ -1-antitripsina, inhibidor de la vía del factor tisular, inhibidor de la C1-esterasa, proteína C y proteína S) tienen niveles muy bajos al nacimiento. La mayoría de ellos alcanza niveles que se solapan con los del adulto a los seis meses de vida, aunque la media de sus valores está un 20% por debajo de los niveles de un adulto hasta la adolescencia (2).

En el momento del nacimiento, los únicos factores procoagulantes que tienen valores similares a los del adulto son el fibrinógeno, el factor V y el factor XIII. Los niveles de factor VIII y factor von Willebrand están aumentados respecto a los valores de un adulto hasta los tres meses de vida.

El principal inhibidor de la coagulación durante la infancia es la  $\alpha$ 2-macroglobulina cuyos valores son el doble de los del adulto y permanecen elevados hasta la tercera década de la vida.

Las diferencias entre los factores de los niños y los del adulto no son solo cuantitativas, algunos factores como el fibrinógeno y la proteína C, también presentan diferencias cualitativas que afectan a su función (3).

La capacidad del sistema fibrinolítico del recién nacido para generar plasmina está disminuida en comparación con la del adulto (6).

A pesar de todas estas diferencias en la concentración de las proteínas de la coagulación, la hemostasia en el niño está balanceada y es igual de eficiente que la de un adulto como se evidencia en los estudios de tromboelastografía y los test de generación de trombina (1,3).

La “hemostasia en desarrollo” debe tenerse en cuenta para realizar un correcto diagnóstico y tratamiento de las alteraciones de la hemostasia en el periodo neonatal y en la infancia (7).

En nuestra práctica diaria para realizar una correcta interpretación de los estudios de coagulación en neonatología y pediatría tenemos que tener en cuenta:

- *Factores dependientes de la muestra:* dificultad en la extracción de muestras por punción venosa, volumen adecuado a la proporción de anticoagulante, posible contaminación por heparina de muestras procedentes de catéteres (8).
- *Valores de referencia en la población pediátrica:* numerosos estudios han confirmado que los valores de referencia de los factores de coagulación para cada edad son analizador y reactivo dependientes (8). Los laboratorios deberían definir sus valores de referencia para cada edad o utilizar valores de referencia publicados apropiados a sus condiciones técnicas siguiendo las recomendaciones de la ISTH (7,9).
- *Niveles mínimos hemostáticos de factor:* el principio fundamental del tratamiento hemostático es aumentar la con-

**Tabla I. Evolución de las proteínas de la coagulación desde el nacimiento hasta la vida adulta**

Edad	RN	1 mes	6 meses	1-5 años	11-16 años	Adulto
<i>Procoagulantes</i>						
FII	Disminuido	Disminuido	Disminuido *	Disminuido*	Disminuido*	Adulto
FV	Disminuido *	Disminuido *	Disminuido *	Disminuido *	Disminuido *	Adulto
FVII	Disminuido	Disminuido *	Disminuido *	Disminuido *	Disminuido *	Adulto
FVIII	Adulto	—————▶				
FIX	Disminuido	Disminuido	Disminuido *	Disminuido *	Disminuido *	Adulto
FX	Disminuido	Disminuido	Disminuido *	Disminuido *	Disminuido *	Adulto
FXI	Disminuido	Disminuido	Disminuido *	Adulto	Disminuido *	Adulto
FXII	Disminuido	Disminuido	Disminuido *	Adulto	Disminuido *	Adulto
FXIII	Disminuido	Adulto	—————▶			
Precalicroeina	Disminuido	Disminuido	Disminuido *	Adulto	—————▶	▶
HMWK	Disminuido	Adulto	—————▶			
Fibrinógeno	Adulto	—————▶				
<i>Anticoagulantes</i>						
Antitrombina	Disminuida	Disminuida	Adulto			
$\alpha$ 2Macroglobulina	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Adulto
HCII	Disminuido	Disminuido	Aumentado	Disminuido *	Disminuido *	Adulto
Proteína C	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido *	Disminuido *	Adulto
Proteína S	Disminuido	Disminuido	Disminuido *	Adulto**	—————▶	▶

HMWK: cininógeno de alto peso molecular, HCII: cofactor II de la heparina.  
 \*Valores en el límite bajo de la normalidad del adulto, inferiores a la media del adulto  
 \*\*Valores en la media del adulto, un 15% de los valores son inferiores al límite bajo de la normalidad del adulto.

centración plasmática de la proteína deficiente a un nivel mínimo hemostático (6). En la actualidad no están bien definidos estos niveles hemostáticos en pediatría y desconocemos como afectan al desarrollo del niño los tratamientos que sobrepasan los niveles fisiológicos de los factores de coagulación. La variación de los niveles de proteínas también supone una dificultad añadida ya que los constantes cambios, especialmente durante los primeros meses de vida, pueden aumentar o disminuir el efecto de los fármacos anticoagulantes (1).

### Recomendaciones para el uso de plasma fresco congelado en pediatría

La transfusión de Plasma Fresco Congelado (PFC) es una práctica frecuente en las unidades de cuidados intensivos neo-

natales y pediátricas (10,11). La falta de estudios randomizados hace que la mayoría de las indicaciones se fundamenten en recomendaciones de expertos, experiencia del prescriptor, prácticas habituales de cada unidad e incluso en la necesidad de “hacer algo” cuando obtenemos un resultado patológico de un estudio de coagulación (12,13). Estas prácticas tienen como consecuencia un alto índice de uso inapropiado de PFC (10,11) y la exposición de los pacientes a los riesgos asociados a la transfusión de hemoderivados (14).

### Recomendaciones para el uso de PFC en neonatología

El uso de PFC está recomendado en (10,12,15):

#### 1. Neonatos con sangrado activo y:

- 1.1 Coagulopatía, definida como alargamiento de los tiempos de coagulación para la edad gestacional y días de vida.



- 1.2. Déficit congénito de factores de coagulación cuando no se disponga del factor específico.
- 1.3. Déficit de vitamina K. Algunas guías actualmente consideran al PFC tratamiento de segunda elección para esta indicación.
2. Prevención de sangrado antes de la realización procedimientos invasivos de alto riesgo de hemorrágico en presencia de coagulopatía.
3. Manejo inicial de la púrpura fulminans (PF) secundaria a déficit congénito grave de proteína C o S hasta la confirmación del diagnóstico.
4. Reconstitución de Sangre para exanguinotransfusión total y cebado de circuito de circulación extracorpórea, circuito de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

El uso de plasma no está recomendado en ausencia de sangrado para prevención de la morbimortalidad en niños prematuros, exanguinotransfusión parcial, tratamiento de sepsis en ausencia de sangrado, tratamiento del distrés respiratorio, reposición de volumen o coagulopatía sin sangrado activo en hipotermia terapéutica (10,15).

No se debe realizar estudios de coagulación de forma rutinaria a los neonatos hospitalizados porque conlleva a un aumento de la transfusión de PFC sin beneficios para el paciente (15).

### Recomendaciones para el uso de PFC en pediatría (15,16)

- *Coagulación intravascular diseminada (CID)*: pacientes con coagulopatía y sangrado activo o que van a ser sometidos a procedimientos invasivos. Una posible excepción a esta práctica son los niños con leucemia aguda promielocítica que requieren un manejo inicial más agresivo con administración profiláctica de PFC.
- *Purpura fulminans*: manejo inicial de la PF secundaria a déficit congénito grave de proteína C o S hasta la confirmación del diagnóstico. En los casos de PF adquirida hay menos evidencia para la indicación de transfusión de PFC, aunque es frecuente su uso en la PF secundaria a sepsis.
- *Hepatopatía*: el uso de PFC debería limitarse a pacientes con coagulopatía y sangrado o previo a procedimientos de alto riesgo de sangrado.
- Reversión de tratamiento anticoagulante con fármacos anti-vitamina K y sangrado por déficit de Vitamina K: el uso de PFC debe indicarse, asociado a vitamina K, a pacientes con sangrado activo o que precisan una reversión urgente del tratamiento anticoagulante. Algunas guías actualmente consideran al PFC tratamiento de segunda elección para esta indicación.
- *Microangiopatías trombóticas*: administración de PFC para recambio plasmático en púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) adquirida, algunas formas de síndrome hemolítico urémico (SHU) atípico y se puede considerar en algunos casos de SHU con sintomatología neurológica.
- Déficit congénito de factores de coagulación cuando no se disponga del factor específico: actualmente solo se contempla su indicación para el tratamiento del déficit de factor V y el déficit combinado de factor V y VIII. En pacientes con

déficit de factor XI en situaciones de alto riesgo trombotico se puede considerar el uso de PFC como alternativa al concentrado de FXI.

- Protocolos de transfusión masiva.
- Reconstitución de sangre total para exanguinotransfusión o para cebado de circuito de circulación extracorpórea y circuito de oxigenación por membrana extracorpórea.

No se debe transfundir PFC a niños sin sangrado con un alargamiento leve de los tiempos de coagulación. Solo se debería considerar de forma profiláctica antes de intervenciones quirúrgicas de alto riesgo de sangrado si no se puede realizar previamente una dosificación de factores de coagulación.

### Recomendaciones para el uso de concentrados de factores de coagulación

En este apartado no comentaremos los factores que solo se utilizan como tratamiento sustitutivo de los déficits congénitos como la hemofilia, la enfermedad de von Willebrand o el déficit congénito de factor XI.

#### Factor VIIa recombinante

El factor VIIa recombinante está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes con hemofilia congénita con inhibidor, en pacientes con hemofilia adquirida, en pacientes con deficiencia congénita de factor VII, y en pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos antiplaquetares y refractarios a transfusiones de plaquetas.

No hay evidencia para el uso fuera de indicación autorizada en pediatría. Su uso debería limitarse al tratamiento de rescate de sangrado refractario a otras medidas hemostáticas, sobre todo durante la cirugía cardiaca extracorpórea (17,19).

#### Concentrado de complejo protrombínico

En pediatría la indicación autorizada del concentrado de complejo protrombínico (CCP) es el tratamiento y profilaxis de hemorragias en el déficit congénito de factores de coagulación dependiente de la vitamina K cuando no se dispone del factor de coagulación específico purificado (18).

Fuera de indicación autorizada podría estar indicado en niños con sangrado grave secundario de tratamiento anticoagulante con fármacos anti-vitamina K o con déficit de vitamina K. En algunas guías es el tratamiento de elección en estas situaciones. No hay evidencia para utilizarlo para otras indicaciones en este momento (15,17).

#### Concentrado de fibrinógeno

La indicación autorizada del concentrado de fibrinógeno es el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con déficit congénito de fibrinógeno.

Fuera de indicación autorizada se está utilizando como tratamiento del déficit adquirido de fibrinógeno como alternativa a los crioprecipitados. Las indicaciones más frecuentes del fibri-

nógeno son el sangrado secundario a CID, cirugía extracorpórea, cirugía para reparación de craneosinostosis y sangrado masivo (17,19).

### Concentrado de factor XIII

No hay evidencia para el uso del factor XIII fuera de indicación autorizada en la actualidad.

Los pacientes con cardiopatías congénitas cianosantes tienen un déficit adquirido de factor XIII, también se ha demostrado una menor estabilización de la fibrina en neonatos con enterocolitis necrotizante (NEC) que mejora después de la administración de factor XIII. El papel del factor XIII en la cirugía cardíaca extracorpórea y la NEC necesita ser definido antes de realizar recomendaciones terapéuticas (17)

### Antitrombina

No se ha demostrado la eficacia de la antitrombina en los pacientes en ECMO, cirugía cardíaca extracorpórea, CID, ni en los pacientes pediátricos anticoagulados por trombosis venosa en ausencia de un déficit congénito de antitrombina (17).

### Concentrado de proteína C

Fuera de indicación autorizada no hay evidencia para recomendar el tratamiento con proteína C (17).

### Conclusiones

La “hemostasia en desarrollo” es un hecho relevante durante la infancia, especialmente durante el periodo neonatal y los primeros meses de la vida. Conocer los cambios que ocurren durante este periodo de la vida, tener valores de referencia adecuados a la edad y a los analizadores y reactivos de cada laboratorio es fundamental para un diagnóstico correcto de las diferentes patologías de la hemostasia en la infancia.

El desconocimiento de estos cambios fisiológicos y la falta de guías basadas en la evidencia hacen que un número significativamente alto de niños sigan recibiendo tratamiento con PFC y otros factores de coagulación fuera de las recomendaciones actuales.

Solo cuando lleguemos a comprender la interrelación de los diferentes sistemas en los que participan las proteínas de la coagulación seremos capaces de comprender las consecuencias de la intervención terapéutica en la hemostasia pediátrica en el desarrollo normal del niño.

### Bibliografía

1. Monagle P, Massicotte P. Developmental haemostasis: Secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16(6):294-300.
2. Jaffray J, Young G. Developmental Hemostasis. Clinical Implications From the Fetus to the Adolescent. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(6):1407-17.
3. Nacoti M, Corbella D, Fazzi F, Rapido F, Bonanomi E. Coagulopathy and transfusion therapy in pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(6):2005-2023.
4. Ignjatovic V, Mertyn E, Mongale P. The coagulation system in children: developmental and pathophysiological considerations. *Semin Thromb Hemost* 2011;37 (7):723-9.
5. Lisman T, Platto M, Meijers JC, Haagsma FB, Colledan M, Porte RJ. The hemostatic status of pediatric recipients of adult liver grafts suggests that plasma level of hemostatic proteins are not regulated by the liver. *Blood* 2011;117(6):2070-2072.
6. Andrews M. The relevance of developmental Hemostasis to Hemorrhagic Disorders of Newborns. *Semin Perinatol* 1997;21(1):70-85.
7. Ignjatovic V, Kenet G, Monagle P. Developmental haemostasis: recommendations for laboratories reporting paediatric samples. *J Thromb Haemost* 2012;10(2):298-300.
8. Monagle P, Ignjatovic V, Savoia H. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas. *Blood Rev* 2010;24(2):63-8.
9. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications *Int J Lab Hematol* 2016;38(S1):66-77.
10. Motta M, Del Vecchio A, Chirico G. Fresh Frozen Plasma Administration in the Neonatal Intensive Care Unit. Evidence-Based Guidelines. *Clin Perinatol* 2015;42(3):639-50.
11. Karam O, Demaret P, Shefl A, Leteurtre S, Spinella P, Stanworth Sel al. Indications and Effects of Plasma Transfusions in Critically Ill Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(12):1395-402.
12. Keir AK, Stanworth SJ. Neonatal plasma transfusion: an evidence-based review. *Transfus Med Rev* 2016; 30 (4):174-182
13. Karam O, Demaret P, Duhamel A, Shefler A, Spinella PC, Tucci M, et al. Factors influencing plasma transfusion practices in paediatric intensive care units around the world. *Vox Sang* 2017;112(2):140-9.
14. Jackups R, Savage W. Gaps in Research on Adverse Events to Transfusion in Pediatrics. *Transfus Med Rev* 2016;30(4):209-12.
15. New H, Berryman J, Bolton-Maggs P, Cantwell C, Chalmers E, Davies T, et al. Guidelines on Transfusion for Fetuses, Neonates and Older Children. *Br J Haematol* 2016;175(5):784-828.
16. Labarinas S, Arni D, Karam O. Plasma in the PICU: why and when should we transfuse? *Ann Intensive Care* 2013; 3:16.
17. Punzalan RC, Gottschall JL. Use and Future Investigations of Recombinant and Plasma-Derived Coagulation and Anticoagulant Products in the Neonate. *Transfus Med Rev* 2016;30(4):189-96.
18. Mumford A, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *Br J Haematol* 2014;167(3):304-26.
19. Guzzetta NA, Williams GD. Current use of factor concentrates in pediatric cardiac anesthesia. *Pediatr Anesth.* 2017; April 10. doi: 10.1111/pan.13158

## Terapias en hemofilia no basadas en reposición del factor: pros y contras

M.<sup>a</sup> T. Álvarez Román, M. Martín Salces, I. Rivas Pollmar, V. Jiménez Yuste  
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

### Introducción

La hemofilia es una enfermedad hereditaria causada por la deficiencia del FVIII, en el caso de la hemofilia A y del FIX en caso de la hemofilia B. La aparición de los concentrados del factor deficitario para el tratamiento de la enfermedad consiguió que esta población aumentara su esperanza de vida y mejorara su estado articular, siendo esto más evidente desde la instauración de los protocolos de profilaxis (1).

Hoy en día, diversos estudios han demostrado la superioridad de los regímenes profilácticos frente al tratamiento a demanda, en cuanto a la reducción del número de episodios hemorrágicos se refiere. Por este motivo, actualmente la profilaxis se considera el *gold standard* para el abordaje terapéutico de estos pacientes (2,3).

Sin embargo, aún existen muchas barreras para el correcto cumplimiento de la profilaxis, entre las que se encuentran la necesidad de administrar los concentrados del factor deficitario por vía intravenosa y el elevado número de infusiones que se requieren para que la profilaxis sea eficaz, debido a la corta  $t_{1/2}$  de estos productos. Ambas circunstancias hacen que sea frecuentemente necesaria la utilización de catéteres venosos centrales (CVC) en población pediátrica con el consiguiente riesgo de infecciones y eventos trombóticos, y que más de la mitad de los adultos abandonen la profilaxis (4). Otra de las desventajas de los concentrados actuales de factor, es que un 30% de los pacien-

tes con hemofilia A y un 5% con hemofilia B, desarrollarán un inhibidor que les conferirá una mayor morbimortalidad y que supondrá un mayor coste del tratamiento.

Para solventar el problema de las frecuentes infusiones intravenosas, en los últimos años se han desarrollado nuevos concentrados de FVIII y de FIX con  $t_{1/2}$  más larga (EHL, del inglés *Extended Half Life*). Si bien los beneficios de los mismos han sido espectaculares en el caso de los EHL del FIX, no lo han sido tanto en el caso del FVIII, donde la  $t_{1/2}$  depende de los niveles plasmáticos de FVW del paciente.

Paralelamente a los EHL, se están desarrollando otras moléculas con diferentes dianas terapéuticas, las cuales son capaces de generar trombina sin necesidad de FVIII ni de FIX. Dichas moléculas tienen un mecanismo de acción completamente diferente, pues restauran la hemostasia, bien estimulando directamente la producción de trombina como lo hace el emicizumab, o bien disminuyendo la síntesis de anticoagulantes naturales del plasma, como actúan el anti-TFPI o ALN-ATIII.

### Alternativas de tratamiento no basadas en la reposición de factor

A continuación se describen brevemente las tres moléculas previamente citadas, sus mecanismos de acción y la fase de desarrollo clínico en la que se encuentran (5) (Tabla I).

Tabla I. Nuevas moléculas				
Producto	Dosis	Vía de administración	Ensayos clínicos	
<b>Inhibición de anticoagulantes naturales</b>				
Anticuerpo anti TPFI	Anticuerpo monoclonal 2021	Semanal	Subcutánea	Completado el fase I (NCT02490787) Activo pero aún no reclutando el fase II
EnsaRNAi-AT-III	ALN-AT3	Semanal	Subcutánea	Ensayo fase I activo pero cerrado el reclutamiento (NCT02035605) Ensayo fase I/II reclutando (NCT02554773)
<b>Promoción de la generación de trombina imitando la actividad del cofactor del FVIII</b>				
Anticuerpo específico frente a FIXa y FX	ACE910	Semanal	Subcutánea	Ensayo fase I/II completado (JapicCTI-121934) Ensayo fase III activo

En la tabla I se recoge el intervalo de administración y la fase de desarrollo clínico en la que se encuentran las tres moléculas descritas.

## Emicizumab, ACE 910

Basándose en las propiedades de los anticuerpos IgG aprobados para uso clínico en otras patologías, cuya  $t_{1/2}$  en plasma oscila entre 2 y 3 semanas y que presentan una baja inmunogenicidad (< 5%) y una alta disponibilidad cuando se administran por vía subcutánea, se trató de desarrollar un anticuerpo que corrigiese el trastorno hemostático en los pacientes con hemofilia y solventase todas las dificultades existentes con los tratamientos actuales (6,7). Con este objetivo se inició el desarrollo de emicizumab, un anticuerpo recombinante humanizado bioespecífico que reconoce el FIXa con un brazo y el FX con el otro, de tal manera que es capaz de mimetizar la acción del FVIII, transformando el FX en FXa y, en último término, generar trombina.

El primer paso para su caracterización fue infundir FIXa o FX humano a animales de diferentes especies. De esta manera, se obtuvieron aproximadamente 200 anticuerpos monoclonales dirigidos contra dichos factores. Posteriormente, se utilizaron los genes codificantes de estos anticuerpos para obtener un anticuerpo bioespecífico capaz de reconocer dos antígenos diferentes el FIXa y el FX. Se probaron cerca de 40.000 anticuerpos bioespecíficos que comprendían diferentes combinaciones en cada brazo de anti-FIXa y anti-FX. De todos los anticuerpos obtenidos, solo un 0.3% se unían al epítipo adecuado tanto de FIXa como de FX con la suficiente afinidad como para promover la interacción entre ambos. Hay que destacar que el anticuerpo bioespecífico humanizado obtenido, llamado hBS23, solo actúa en presencia de fosfolípidos y cuando el FIX está activado. En el año 2012 se publicaron en la revista *Nature*, los resultados de los primeros experimentos realizados tanto *in vitro* como *in vivo* con el hBS23. Se realizaron en primates *cynomolgus* con hemofilia adquirida a los que se les provocaba sangrado muscular y en tejido celular subcutáneo. Los resultados mostraban que el hBS23 era eficaz, con una alta bio-disponibilidad por vía subcutánea, una  $t_{1/2}$  de aproximadamente dos semanas y una inmunogenicidad mínima (8).

Dos años más tarde, se demuestra en el mismo modelo animal que hBS23 es también útil como tratamiento profiláctico (9).

Posteriormente se han hecho modificaciones del hBS23 para mejorar su actividad mimética del FVIII, su farmacocinética (PK), su inmunogenicidad, su estabilidad fisicoquímica y la manufacturación, obteniéndose el hBS910 (ACE910), un anticuerpo bioespecífico humanizado con óptimas propiedades multidimensionales.

Dosis de 30 nM de hBS910 añadidas a un plasma deficiente en FVIII, mostraron una generación de trombina, equivalente a la producida cuando un paciente tiene un 1% de FVIII. Cuando la dosis administrada era de 300 nM, esa actividad fue mayor de la correspondiente a 0,1 UI/mL (un 10% de FVIII). Asimismo, el anticuerpo hBS910 se mostró efectivo en pacientes con hemofilia e inhibidor, lo cual es razonable debido a la diferencia de secuencias entre el hBS910 y el FVIII.

En mayo de 2016 se publicaban los resultados del primer ensayo fase I en humanos para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la PK y la farmacodinamia (PD) del ACE 910. Fueron aleatorizados 40 sujetos de raza asiática y 24 de raza blanca para recibir una única dosis subcutánea de ACE910. En el grupo de raza asiática se administraron dosis de 0,001, 0,01, 0,1, 0,3, o 1 mg/kg, y en los

de raza blanca 0,1, 0,3, o 1 mg/kg; incluyendo 6 sujetos en cada dosis. Como brazo comparador se incluyeron 2 sujetos por cada dosis que recibían placebo. ACE910 mostró un perfil de PK lineal y con una  $t_{1/2}$  de aproximadamente 4 a 5 semanas. Además, en plasma con anticuerpos neutralizantes de FVIII, se acortó el TTPa y aumentó el pico de generación de trombina (GT) de manera dosis-dependiente. Fueron bien toleradas dosis de hasta 1 mg/kg y no hubo eventos adversos ni parámetros analíticos que mostraran datos de hipercoagulabilidad. En 2 de los 48 sujetos que recibieron ACE910 (uno de raza asiática y otro de raza blanca), se detectaron anticuerpos frente al ACE910, uno de los cuales los tenía previamente a la administración del fármaco. No hubo diferencias en los perfiles de PK ni de PD entre los sujetos de raza asiática y los de raza blanca (10).

Aunque en el estudio fase I no se detectaron cambios en los marcadores indicativos de hipercoagulabilidad (D-dímero y complejos trombina-antitrombina), incluso aunque eran sujetos sanos con actividad endógena de FVIII normal, en uno de los estudios del programa de desarrollo del ACE910 (HAVEN-1), que incluía pacientes con hemofilia A e inhibidor, se han comunicado eventos tromboembólicos y de microangiopatía trombótica (MAT) que preocupan a la comunidad científica. Es de destacar que, tanto los pacientes que desarrollaron los eventos tromboembólicos (un paciente con trombosis del seno cavernoso y otro con una trombosis venosa profunda) como los que desarrollaron MAT, habían recibido, además del emicizumab, dosis altas de CCPa (FEIBA®) para el control de los episodios hemorrágicos.

Varios trabajos han tratado de evaluar la seguridad del uso de agentes bypass (BPA, *del inglés bypass agent*) CCPa o rFVIIa, para el tratamiento del sangrado si este ocurre mientras el paciente está en tratamiento con emicizumab.

En el primer trabajo, realizado *in vitro*, se midió la generación de trombina (GT) cuando se utilizaba simultáneamente un análogo del emicizumab (BS-Em) y cualquiera de los dos BPA (CCPa o rFVIIa). La combinación de BS-Em (600 nM) con rFVIIa (1.75 mcg/mL) inducía un incremento en el pico de trombina de 2,2 veces más que cuando se administraba emicizumab solo, pero aun así no se alcanzaban niveles normales de GT. Sin embargo, cuando se administraba concomitantemente BS-Em (600 nM) con 0.5 U/mL de CCPa, el pico de GT era 10 veces más que cuando se administraba BS-Em solo, siendo este pico de GT cinco veces más que el normal. Esta excesiva GT cuando se administra emicizumab y CCPa podría justificar los eventos tromboembólicos descritos en los pacientes incluidos en el estudio. Por este motivo, es preferible tratar con rFVIIa los episodios hemorrágicos que se produzcan mientras el paciente está en tratamiento con emicizumab (11).

En otro trabajo se evaluó, por un lado, la GT *in vitro* de emicizumab solo, de emicizumab+CCPa y de emicizumab+rFVIIa y, por otro, la formación de trombos en un modelo de estasis venoso realizado en monos *cynomolgus* con hemofilia adquirida. Los resultados pusieron de manifiesto que la combinación de emicizumab con los BPA, particularmente con el CCPa, produce una mayor GT que cuando administramos un solo agente. Siendo la GT cuando se administra emicizumab+CCPa el doble que cuando se administra emicizumab+rFVIIa. Sin embargo, la formación de trombos asociada a la administración concomitante de emicizumab+BPA no

fue marcadamente mayor que cuando se administraba solo CCPa. Los autores concluyeron que estas diferencias observadas entre la GT *in vitro* y la producción de trombosis *in vivo*, puede ser debida a una regulación a través de mecanismos homeostáticos endógenos como la secreción de anticoagulantes naturales endoteliales (12).

En el próximo congreso de ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), está previsto comunicar los resultados de uno de los ensayos fase III (NCT02622321) llevado a cabo con emicizumab en pacientes con hemofilia A e inhibidor, que está englobado dentro del programa de desarrollo del emicizumab.

### Anti-TFPI (concizumab)

Es un anticuerpo monoclonal (mAb 2021) humanizado que bloquea la interacción entre el FXa y el TFPI (del inglés, *Tissue Factor Pathway Inhibitor*), impidiendo la inhibición del FXa y facilitando por tanto la generación de trombina. Al igual que el emicizumab, es de administración subcutánea. Un estudio publicado en el año 2012 realizado en modelo animal (conejos), mostró que la eficacia del anti-TFPI para detener el sangrado era similar a la del rFVIIa. Tres años más tarde, Chowdary et al. publicaron los resultados del ensayo fase I (*Explorer<sup>TM</sup>1*) realizado en 28 voluntarios sanos y 24 pacientes con hemofilia A o B, y cuyo objetivo fue investigar la seguridad, la PK y la PD de una dosis única de anti-TFPI administrado por vía iv o sc. Se trataba de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con escalado de dosis (0,5-9000 µg/kg si se administraba vía iv o 50-3000 µg/kg si se administraba por vía sc). Se mostró que tenía una PK no lineal y un efecto procoagulante concentración-dependiente. Además mostró un buen perfil de seguridad, en cuanto a que no se comunicaron eventos adversos graves ni anticuerpos anti-concizumab (13,14).

### ALN-AT3. Fitusiran

Otro de los tratamientos más novedosos consiste en disminuir la síntesis del inhibidor natural de la trombina, la antitrombina III (ATIII) (15).

En un estudio publicado en el año 2010 en ratones con hemofilia y portadores heterocigotos de déficit de ATIII, se demostró que el fenotipo hemorrágico de los mismos se aminoraba al asociar el déficit de ATIII (16). Cinco años más tarde Sehgal et al. comunicaron la eficacia de un pequeño RNA de interferencia (RNAi) que, disminuyendo la síntesis de ATIII, era capaz de parar el sangrado en modelos animales (tanto ratones como primates). Se demostró que la reducción de la síntesis

de ATIII era dosis dependiente, al igual que la corrección del TTPa, la GT y la eficacia para detener el sangrado (17). Actualmente, se han completado y comunicado en diferentes reuniones científicas los resultados del estudio fase I de fitusiran, en el cual se demuestra su alta eficacia en pacientes con hemofilia con o sin inhibidor, sin haberse comunicado efectos adversos graves (18).

### Conclusiones

Las principales ventajas de estas moléculas son: la administración subcutánea, una mayor  $t_{1/2}$  y un mayor número de indicaciones, pues son eficaces tanto en pacientes con inhibidor como en aquellos que no lo tienen (19).

### Ventajas

- Administración subcutánea. Esto será sin duda un gran avance para el paciente con hemofilia. La administración intravenosa de los actuales concentrados es una dificultad importante, pues supone la implantación de CVC, con el consiguiente riesgo de infección y trombosis en un gran número de pacientes en edad pediátrica, así como una pérdida de la adherencia en adolescentes y adultos.
- Intervalo de administración. En los estudios realizados, se ha comunicado un aumento de la  $t_{1/2}$ , fundamentalmente con el emicizumab y con el fitusiran. Con el primero de ellos, la actividad de ACE910 fue de 28.3 a 34.4 días tras una infusión subcutánea. Esto supondrá una mejora muy importante en la calidad de vida de los pacientes, si comparamos la  $t_{1/2}$  de estos productos con la de los disponibles actualmente (la  $t_{1/2}$  de los concentrados de FVIII de  $t_{1/2}$  estándar es de 8-12 horas, y la de los EHL de FVIII, de 14.5-19 horas), o si la comparamos con los BPA utilizados para la prevención y tratamiento del sangrado en pacientes con inhibidor (2.3-6 horas para el rFVIIa y 4-7 horas para el CCPa) (9) (Tabla II).
- Mayor número de indicaciones. Estas nuevas moléculas son útiles tanto en pacientes con hemofilia sin inhibidor como en aquellos que tienen anticuerpos neutralizantes contra el FVIII o el FIX. Tanto el anti-TFPI como el fitusiran tienen ensayos clínicos que muestran su utilidad tanto en pacientes con hemofilia A como B. Asimismo, se está investigando el uso de emicizumab en pacientes con otras diátesis hemorrágicas como la Enfermedad von Willebrand 2N.

**Tabla II. Comparación de vida media de los diferentes tratamientos para los pacientes con hemofilia**

Molécula	ACE 910	FVIII-SHL	FVIII-EHL	rFVIIa	CCPa
Vida media ( $t_{1/2}$ )	28.3 a 34.4 días	8-12 horas	14.5-19 horas	2.3-6 horas	4-7 horas

En la tabla se muestran la llamativa diferencia de  $t_{1/2}$  de emicizumab, ACE910, comparado el resto de productos terapéuticos utilizados en pacientes con hemofilia A tanto con inhibidor como sin él (FVIII-SHL: del inglés Standard Half Life, factores de vida media estándar. FVIII-EHL: del inglés Extended Half Life, factores de vida media extendida).



## Desventajas

Posiblemente, lo único que puede ensombrecer esta terapia disruptiva para los pacientes con hemofilia, son los eventos tromboembólicos y el desarrollo de MIT aparecidos en pacientes que han recibido concomitantemente emicizumab y CCPa en el contexto de los ensayos clínicos.

## Bibliografía

1. Nilsson IM, et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232(1):25-32.
2. Manco-Johnson MJ, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357(6):535-44.
3. Gringeri A, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
4. Gouw SC, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* 2013;121(20): 4046-55.
5. Berntorp E. Haemophilia treatment in 2030. *Haemophilia* 2016;22(Suppl 5):15-9.
6. Wang W, Wang EQ, and Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(5):548-58.
7. Baker MP, et al. Immunogenicity of protein therapeutics: The key causes, consequences and challenges. *Self Nonself* 2010;1(4):314-22.
8. Kitazawa T, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012;18(10):1570-4.
9. Muto A, et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A. *Blood* 2014;124(20):3165-71.
10. Uchida N, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* 2016;127(13):1633-41.
11. Hartmann R, Knappe S, Ewenstein BM, Valentino L, Scheiflinger F. Synergistic Effects of a Procoagulant Bispecific Antibody and FEI-BA or Factor VIIa on Thrombin Generation. *Blood* 2016;128:4952.
12. Adamkewicz O, Soeda T, Suzukisachiyo, Takehisakitazawa. In vitro thrombin generation testing and in vivo venous stasis model for assessing the pro-coagulant effects of FVIII. Emicizumab; rFVIIa and aPCC. *Haemophilia* 2017;23(2):11-27.
13. Hilden I, et al. Hemostatic effect of a monoclonal antibody mAb 2021 blocking the interaction between FXa and TFPI in a rabbit hemophilia model. *Blood* 2012;119(24):5871-8.
14. Chowdary P, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost* 2015;13(5):743-54.
15. Ragni MV. Targeting Antithrombin to Treat Hemophilia. *N Engl J Med* 2015;373(4):389-91.
16. Bolliger D, et al. Heterozygous antithrombin deficiency improves in vivo haemostasis in factor VIII-deficient mice. *Thromb Haemost* 2010;103(6):1233-8.
17. Sehgal A, et al. An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nat Med* 2015;21(5):492-7.
18. Pasi KJ. Fitusiran, an Investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia: updated results from a phase 1 and phase 1/2 extension study in patients with inhibitors. Abstract 1397 58th ASH Annual Meeting & Exposition. San Diego, California; 2015.
19. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012;379(9824):1447-56.

## Hemorragia crítica: papel de los concentrados de factor, fibrinógeno y antifibrinolíticos

J. Rodríguez Martorell<sup>1</sup>, M. Casado Méndez<sup>2</sup>, Á. Pastor de la Heras<sup>2</sup>, S. R. Leal Noval<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UGC de Hematología y Hemoterapia y <sup>2</sup>UGC de Cuidados Críticos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

### Introducción

La hemorragia crítica se define como aquella que pone en compromiso la vida del paciente, bien por su cuantía y/o velocidad (y que, a menudo, resulta en transfusión masiva) bien por su localización (1). Es una entidad frecuente, de etiología muy diversa (politraumatismos, algunas intervenciones quirúrgicas como aquellas que requieren circulación extracorpórea como la cardíaca, la de aneurisma aórtico roto o la de trasplante hepático, posparto, algunas hemorragias digestivas, etc.) y que se asocia con una elevada morbimortalidad.

Una importante limitación al abordar este tema es la ausencia de una definición clara y uniforme, lo que dificulta conocer su incidencia real. Los criterios más comúnmente usados para definir una hemorragia masiva son (1-3):

- Pérdida sanguínea > 150 mL/min durante más de 10 minutos.
- Pérdida de una volemia en 24 horas.
- Pérdida del 50% de la volemia en 3 horas.
- Hemorragia que precisa la transfusión de 4 concentrados de hemafés en 1 hora.

Además, teniendo en cuenta la finalidad de aporte de oxígeno a los tejidos, se debe considerar masiva toda aquella hemorragia que incremente el lactato en más de 2.5 mmol/L o que cause una  $\text{SvO}_2 < 70\%$  en la gasometría venosa (4).

Como algunos ejemplos de su frecuencia y relevancia, la hemorragia crítica es la principal causa de muerte evitable (30-40%) después de un traumatismo (1): hasta una cuarta parte de los pacientes que sufre un politraumatismo desarrollan una coagulopatía asociada al mismo y tienen cinco veces más riesgo de muerte en las primeras 24 horas, más requerimientos transfusionales, una mayor estancia hospitalaria y más complicaciones (5). La hemorragia obstétrica (fundamentalmente posparto) sigue siendo la principal causa de muerte materna en el mundo, estimándose en unas 100.000 anuales (6). Igualmente el sangrado en intervenciones de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, de aneurisma aórtico roto o de trasplante hepático puede ocasionalmente ser masivo.

En los últimos años se han multiplicado los esfuerzos para elaborar protocolos y guías de práctica clínica mediante consenso multidisciplinar, con el objetivo de mejorar el abordaje de estas entidades (3,7-9).

### Coagulopatía aguda de la hemorragia crítica (CHC)

Independientemente de su etiología la hemorragia masiva conduce precozmente al desarrollo de una “coagulopatía” consecuencia de una respuesta endógena patológica a la disregulación de la

hemostasia secundaria al daño tisular y la hipoperfusión (5,10). Esta se puede ver agravada por la “coagulopatía yatrogénica” causada por el uso previo de anticoagulantes o por la resucitación intensiva con fluidos no sanguíneos que resultan en hemodilución, hipotermia y acidosis (10) y la pérdida de factores por el sangrado.

El mecanismo patogénico de la CHC es complejo y aún no completamente conocido, aunque trabajos recientes sugieren que el daño y la hipoperfusión tisular inducidas por el shock son los mecanismos principales de inducción de la coagulopatía aguda. En su génesis estarían implicadas la disfunción plaquetaria, la activación endotelial, la anticoagulación endógena, las modificaciones del fibrinógeno y la hiperfibrinólisis (Figura 1). Estos conducirían a un sangrado coagulopático real caracterizado por una hemorragia difusa, sistémica e incontrolada diferente al simple sangrado por las zonas lesionadas (5) y pone de manifiesto como la alteración de alguno de los componentes de la hemostasia (hiperfunción de la proteína-C activada, descenso de la actividad funcional del fibrinógeno, disfunción plaquetaria, liberación de sustancias *heparin-like*, etc) repercute sobre otros creando un círculo vicioso que genera una grave coagulopatía con una elevada tasa de mortalidad. La acidosis y la hipotermia, frecuentes en estos escenarios, empeoran aún más la coagulopatía, conformando la denominada “triada letal” (Figura 2) que origina una mortalidad superior al 90%. La hiperfibrinólisis grave solo afecta a un pequeño porcentaje de pacientes (sobre el 5%) pero se asocia con las lesiones más severas, con shock profundo y con una elevada tasa de mortalidad, superior al 75% (11).

### Diagnóstico de la coagulopatía, protocolo de transfusión masiva y resucitación hemostática guiada por test

El manejo óptimo de la coagulopatía comienza con un diagnóstico precoz, ya que su demora conduce a un círculo vicioso que se autoperpetúa y conduce al sangrado persistente y, con frecuencia, a la muerte del paciente. Los grupos de expertos aconsejan que la sospecha clínica debe basarse en la valoración de la presencia de factores de riesgo conocidos para la génesis de la coagulopatía (Tabla I) y la puesta en marcha inmediata de un protocolo de trabajo estructurado y una terapia hemostática dirigida que debe incluir la activación del “protocolo de transfusión masiva” de la institución (3,8,9,12).

En cuanto el diagnóstico en sí de la CHC, hasta hace una década se basaba en la prolongación de los test clásicos de coagulación (TP, INR, TTPA). Sin embargo estos test solo detectan la formación inicial de fibrina sin controlar la posterior formación del coá-



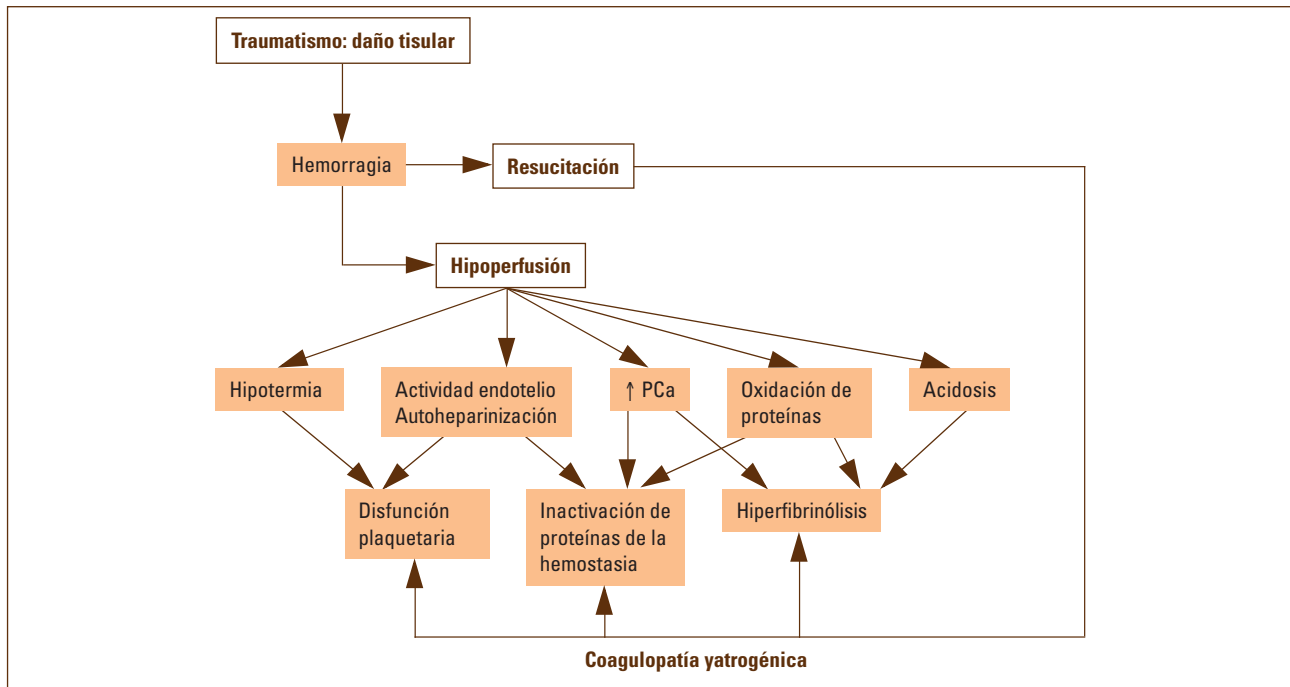


Figura 1. Etiopatogenia de la coagulopatía de la hemorragia crítica (tomada de Cárdenas, et al; ref. 5; traducida y modificada).



**Triada letal**

- Mortalidad superior al 90 %
- Triada letal:
  - pH < 7,2 o exceso de bases > -8
  - Temperatura central < 34 °C
  - TTPa > 60 s

Figura 2. La “triada letal” responsable de una alta tasa de mortalidad en la hemorragia crítica.

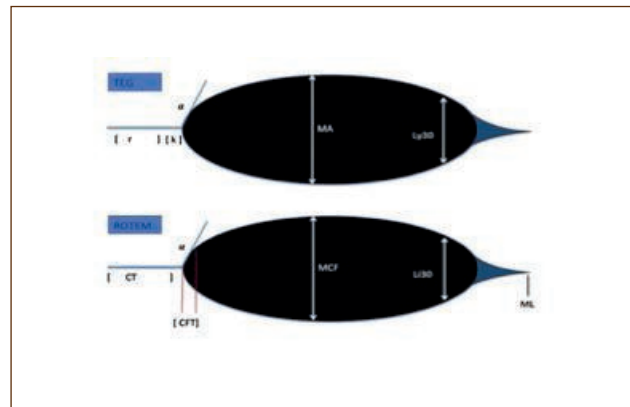


Figura 3. Trazado gráfico de las características viscoelásticas del coágulo obtenidas mediante TEG/ROTEM (tomada de Simmons, et al; ref 18).

gulo ni las características hemostáticas de este y han mostrado una pobre correlación con el riesgo hemorrágico (13). La necesidad de un diagnóstico precoz de la CHC ha cambiado la estrategia del estudio biológico de la hemostasia en este escenario, con una creciente utilización de los test viscoelásticos globales (tromboelastografía/ tromboelastometría) para esta finalidad y como guía del soporte terapéutico (14). Los test viscoelásticos (TEG, ROTEM) han emergido en el último decenio como el método estándar de valoración y han ganado credibilidad al permitir la diferenciación de la coagulopatía del sangrado quirúrgico (15-17) y tener impacto en la reducción de la mortalidad: 7.4% versus 3.9%; RR: 0.52 (17).

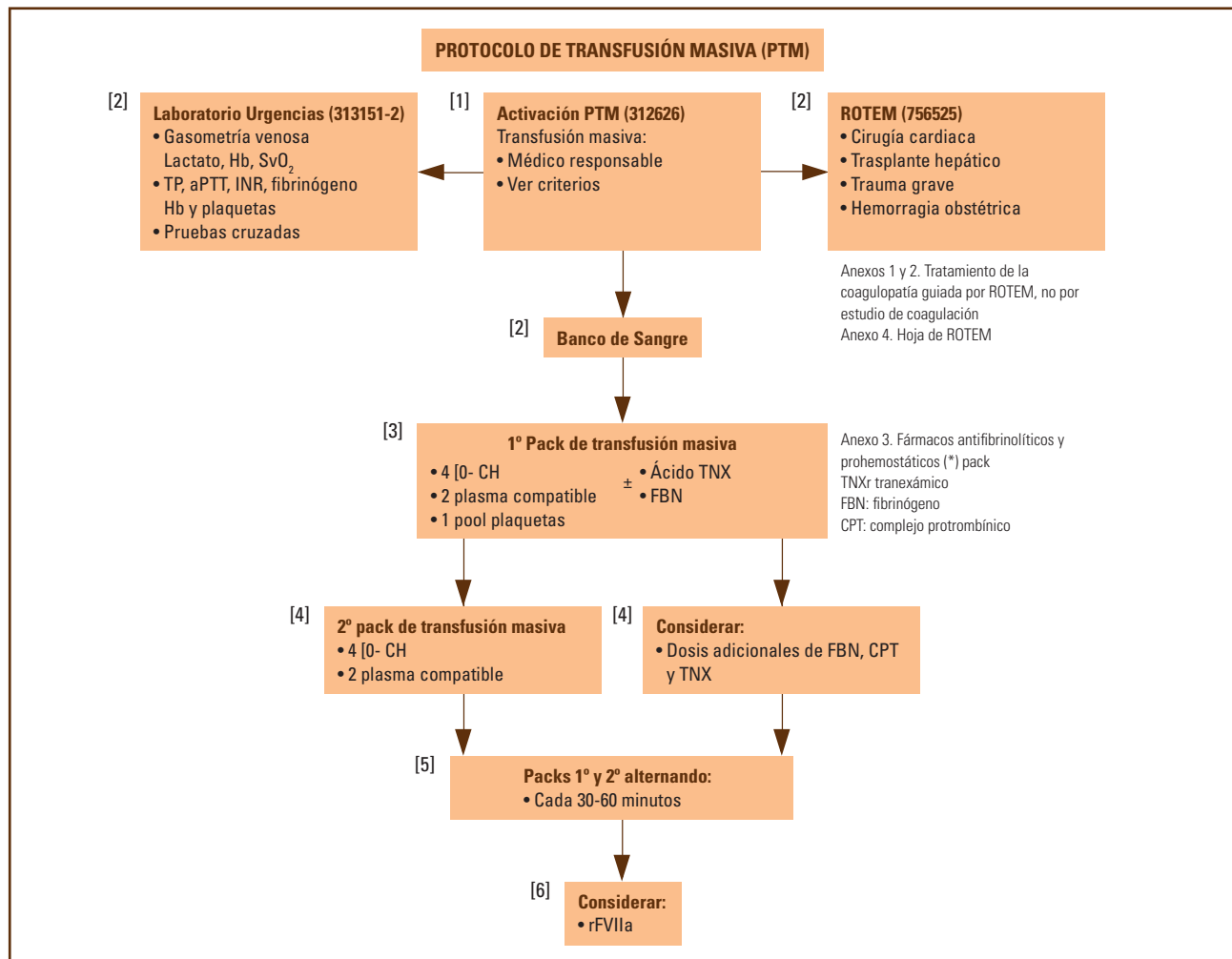
Estos test, realizados en sangre total, proporcionan información de manera dinámica de las propiedades viscoelásticas del coágulo (resistencia a la tracción) desde las primeras hebras de fibrina generadas hasta la pérdida de fortaleza por la lisis del mismo (18) (Figura 3), siendo el único método rápido disponible capaz de evaluar la fibrinólisis de manera global (14-17). Los test viscoelásticos detectan una firmeza reducida del coágulo y una polimerización de la fibrina deteriorada, existiendo en ocasiones una velocidad de formación del coágulo enlentecida. En un 5% de los casos hay un componente de hiperfibrinólisis definido por una lisis superior al 3-10% a los 30 minutos (14-17).

Aunque la primera línea terapéutica en situaciones de hemorragia crítica sigue siendo la reposición de volumen y la optimización de la oxigenación tisular con la transfusión de concentrado de hematíes, la corrección precoz de la coagulopatía se ha convertido en el tercer pilar del tratamiento de la hemorragia masiva (3,7-9,19,20) definiendo el concepto de “resucitación hemostática” (21,22). Esta estrategia se suele aplicar en los hospitales civiles, mientras que en el ámbito de la sanidad militar, especialmente en escenarios de conflicto bélico, se preconiza el uso de “packs” predefinidos de hemocomponentes (23) o incluso de sangre total (24) como las alternativas más eficaces.

En general, en la fase inmediata de resucitación no están disponibles test complejos de laboratorio ni pruebas radiológicas, por lo que se deben valorar factores de riesgo clínicos y analíticos sencillos que permitan predecir el desarrollo o la existencia ya de una coagulopatía aguda (18) (Tabla I) y que permitan poner en marcha un soporte transfusional intensivo mediante la activación de un “protocolo de transfusión masiva” (Figura 4) que debería

**Tabla I. Factores predictores del desarrollo de CHC y de la necesidad de transfusión masiva (modificada de Simmons, et al.; ref 18; traducida)**

Presión arterial sistólica	< 90 mmHg
Frecuencia cardiaca	> 120 lpm
Examen físico rápido	Presencia de sangrado
Temperatura corporal	< 35,5 °C
ISS ( <i>injury severity score</i> )	> 15
Hb	< 11 g/dL
INR	> 1,2
pH sanguíneo	< 7,25
Exceso de bases	≤ 6 mmol/L



**Figura 4.** Protocolo de transfusión masiva del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, activo desde octubre-2014 (ref. 31).

existir en cualquier institución sanitaria hospitalaria. Así, en el estudio PROMMTT (25) se describió que el INR prolongado y el déficit de exceso de bases fueron los mejores predictores de la necesidad de transfusión masiva. En los protocolos de atención se suele aplicar actualmente el concepto de “resucitación de control de daños” (26) que utiliza la hipotensión permisiva y el calentamiento intensivo del paciente, evita el uso de cristaloides instaurando la hemoterapia de packs con una alta proporción de plasma y plaquetas y realiza procedimientos invasivos cortos para minimizar la hemodilución, la acidosis y la hipotermia. Esta estrategia ha demostrado mejorar la supervivencia a 24 horas y a 30 días (27) aunque algunos autores piensan que puede existir un sesgo de selección ya que los pacientes más graves, que fallecen por hemorragia y exsanguinación en las 2 primeras horas, no tendrían tiempo material de llegar a recibir la transfusión de plaquetas del pack, sesgando la interpretación de los resultados. En este sentido el estudio PROPPR que compara la estrategia 1:1:1 con la 1:1:2 no ha mostrado diferencias significativas entre ambas estrategias transfusionales, aunque con la proporción 1:1:1 más pacientes consiguieron una correcta hemostasia y menos fallecieron por exsanguinación en las primeras 24 horas (28). Muy recientemente se ha demostrado que el uso de packs solo es eficaz en la hemorragia masiva del politraumatizado o en la cirugía vascular, mientras que su uso extrapolado a otros escenarios (como el sangrado perioperatorio en cirugía general o en patología médica) no ha demostrado disminuir la mortalidad (29).

En cuanto al tratamiento hemostático guiado por test *point of care* (22,30) tiene la ventaja teórica sobre el anterior que solo se transfundirán los hemoderivados necesarios en función de las pruebas de laboratorio, evitando posibles efectos indeseables. Esta es la tendencia actual, que es recogida por las últimas versiones de las guías de práctica clínica más relevantes en este campo (3,8,9), así como en nuestro área sanitaria (31). Así, en función de los parámetros de los test viscoelásticos alterados se recomienda la administración de componentes terapéuticos específicos que incluyen plasma, plaquetas, fibrinógeno, concentrado de complejo protrombínico o ácido tranexámico. Estas estrategias permiten tomar decisiones terapéuticas mucho más precoces (las variantes rápidas de estos test pueden ofrecer resultados valorables en 5-10 minutos) y un tratamiento específico con fármacos hemostáticos que disminuye el consumo de hemoderivados (plasma y plaquetas) (17,32) y puede conseguir mejores resultados de supervivencia (19,6% vs. 36,4%;  $p = 0,049$ ) (32). A continuación revisaremos la utilidad de los fármacos hemostáticos en estos escenarios de hemorragia masiva.

## Fármacos hemostáticos

### Ácido tranexámico

Los fármacos antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, son derivados sintéticos del aminoácido lisina que inhiben competitivamente la activación del plasminógeno a su forma activa, la plasmina (33). Han sido evaluados en más de 250 ensayos clínicos randomizados que incluyeron más de 25.000 pacientes quirúrgicos evidenciando una disminución significativa del sangrado y de las necesidades de transfusión de concentrado de hematíes sin evidencia de riesgo trom-

boembólico (34), especialmente en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca (9).

En los pacientes politraumatizados el estudio CRASH-2 (35) demostró una reducción significativa de la mortalidad (14.5% vs. 16%; RR 0.91;  $p = 0.0035$ ) en los pacientes en los que se iniciaba su administración de forma precoz, en las primeras 3 horas tras el traumatismo (un bolo de 1 g en 10 minutos seguido por 1 g adicional en infusión continua durante 8 horas). Hoy día es un estándar en la atención al paciente politraumatizado con sangrado o con alto riesgo de coagulopatía y la utilidad de su administración lo más precoz posible, incluso antes de la llegada del paciente al hospital, ha sido nuevamente confirmada (36,37).

En la actualidad se están reclutando pacientes para el estudio CRASH-3 (38) en la que se pretende evaluar su utilidad en la disminución de la hemorragia en los focos contusivos tras un traumatismo craneoencefálico grave.

En cuanto a la hemorragia posparto, el estudio WOMAN (39) ha demostrado que la administración de ácido tranexámico lo antes posible tras el comienzo del sangrado reduce la mortalidad (1.5% vs. 1.9%; RR 0.81;  $p = 0.045$ ), especialmente cuando se administra en las 3 primeras horas (1.2% vs. 1.7%; RR 0.69;  $p = 0.008$ ), sin efectos adversos.

Por último, en los pacientes con hemorragia crítica en los que se demuestra una hiperfibrinólisis mediante los test viscoelásticos (TEG<sup>®</sup>, ROTEM<sup>®</sup>) también estaría indicada su administración (22,30,31).

## Fibrinógeno

El fibrinógeno es el factor clave en la hemostasia secundaria, teniendo un papel muy relevante también en la agregación plaquetaria. Sus niveles plasmáticos normales se consideran entre 1.5 y 4 g/L, aunque recientemente, tras la introducción de los test viscoelásticos, se están estimando valores superiores a 1.5-2 g/L como el mínimo imprescindible para asegurar una correcta función hemostática (correcta “firmeza máxima del coágulo”) (40,41).

No existían estudios randomizados publicados en el paciente politraumatizado que avalen la eficacia del fibrinógeno en el control de la hemorragia, la disminución de la necesidad de transfundir hemocomponentes o la mortalidad (22) hasta la muy reciente publicación del estudio RETIC (42), que fue detenido precozmente al demostrar la eficacia del fibrinógeno comparado con el plasma para disminuir la necesidad de transfusión masiva y de terapia de rescate. Un estudio retrospectivo en pacientes con sangrado masivo no traumático y coagulopatía en nuestro centro mostró que la administración tardía de fibrinógeno no disminuía el sangrado (43), aunque, en seguridad, sin aparición de efectos trombóticos. Sin embargo sí se acepta la administración de concentrado de fibrinógeno en pacientes con sangrado y coagulopatía en los que los niveles de fibrinógeno funcional por el método de Clauss están por debajo de 2 g/L o en el ROTEM la MCF del EXTEM es inferior a 9 mm (8,22,30,31) y una revisión sistemática de la Cochrane de 2013 sí evidenció una reducción en los requerimientos transfusionales en cirugía programada sin repercusión en la mortalidad (44). Existen varios ensayos clínicos randomizados actualmente en fase de reclutamiento (NCT02344069, NCT01475344, NCT02203968) que pretenden evaluar su eficacia (22).

En la hemorragia postparto la administración de fibrinógeno guiada por test ha demostrado también su utilidad (22,30), pero la administración preventiva de 2 gramos del mismo no obtuvo ningún beneficio en la prevención del sangrado postparto en mujeres con niveles normales de fibrinógeno previos (45).

### Concentrado de complejo protrombínico (CCP)

El concentrado de complejo protrombínico es un derivado plasmático purificado que contiene los factores vitamina-K-dependientes. Todos los CCP comercializados en España contienen los 4 factores (II, VII, IX, X) a diferencia de EE. UU. donde algunos solo contiene 3 factores; además los disponibles (de segunda generación) contienen niveles significativos de anticoagulantes naturales (AT, PC, PS) y cierta cantidad de heparina que disminuyen su trombogénicidad.

Su indicación aprobada en ficha técnica es la reversión urgente de la anticoagulación en los pacientes en tratamiento con antivitaminas-K (AVK) y sangrado grave (46,47), lo que incluye situaciones de hemorragia crítica y, especialmente, la hemorragia intracranial. En la actualidad es el fármaco de elección con este fin, por encima del plasma, por su mayor eficacia en la recuperación de los niveles plasmáticos de los factores, no requerir compatibilidad ABO y no producir sobrecarga de volumen en el paciente (48). En este escenario clínico, las dosis recomendadas son de 15-25 UI/kg de peso, aunque se pueden ajustar según el nivel de INR, sin sobrepasar las 40-50 UI/kg para evitar la trombogénicidad.

Otras indicaciones de su uso se entienden como *off label*, aunque algunas guías de manejo de la hemorragia crítica recomiendan su uso, con bajos niveles de evidencia, como alternativa al plasma, en pacientes no anticoagulados con coagulopatía (INR > 1,5) o con CT (*clotting time*) alargados en los test viscoelásticos (3,8,30), para no agravar la hemodilución.

Un estudio retrospectivo en nuestro centro demostró su eficacia en la reducción significativa del INR ( $1,7 \pm 1,2$  vs.  $4 \pm 3$ ;  $p < 0,01$ ), de las pérdidas estimadas ( $200 \pm 100$  mL vs.  $1500 \pm 1500$  mL;  $p < 0,01$ ) y de los hemocomponentes transfundidos ( $p < 0,01$ ) en 142 pacientes pertenecientes a 3 grupos: pacientes en tratamiento con AVK y sangrado o procedimiento invasivo urgente no demorable ( $n = 76$ ), pacientes tratados con AVK y hemorragia intracranial ( $n = 22$ ) o pacientes no tratados previamente con AVK pero con hemorragia crítica y coagulopatía ( $n = 44$ ) (49). Los pacientes que más se beneficiaron eran aquéllos con un INR > 4. Solo se observó 1 episodio de trombosis venosa profunda en los efectos indeseables.

Su administración se recomienda también en las guías de práctica clínica para el control del sangrado grave en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos (ACOD), siempre que no se disponga del antídoto específico (50). En este escenario se recomienda a dosis de 25-50 UI/kg peso.

El concentrado de complejo protrombínico activado (CCPA) es un derivado del anterior, pero con parte del factor-VII activado (51), cuyo uso no se recomienda en el manejo de la hemorragia crítica (3), salvo en caso de pacientes anticoagulados con dabigatrán en los que no se disponga del antídoto específico (idarucizumab) (52). En estos casos la dosis recomendada es de 50 UI/kg peso,

pudiendo repetirse una segunda dosis y sin sobrepasar las 200 UI/kg/día por su trombogénicidad.

### Conclusiones

La hemorragia crítica supone un reto terapéutico multidisciplinario en el que las medidas correctoras deben implantarse con gran celeridad (“la hora de oro”) para evitar la progresión hacia la “triada letal” con coagulopatía que conlleva un alta tasa de mortalidad. La introducción de los test viscoelásticos en su manejo ha originado una mejora en los resultados al permitir una “terapia guiada por test” en la que los fármacos revisados (ácido tranexámico, fibrinógeno, complejo protrombínico) tienen un papel cada vez más relevante respecto a la terapia empírica basada en *packs* de hemocomponentes.

### Bibliografía

1. National Blood Authority Australia. Patient Blood Management Guidelines: Module 1 – Critical Bleeding / Massive Transfusión. Commonwealth of Australia, Canberra, 2011.
2. Díaz O, Yepes MJ, Vila M, García Gregorio N, Plaza M, Errando CL. Hemorragia y transfusión masivas. Recomendaciones para la elaboración de un protocolo. Rev Esp Anestesiol Reanim 2013;60(1):73-85.
3. Llaur JV, Acosta FJ, Escolar G, Fernández-Mondéjar E, Guasch E, Marco P, et al. Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia crítica (documento HEMOMAS). Med Intensiva 2015;39:483-504.
4. Wilson M, Davis DP, Coimbra R. Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. J Emerg Med 2003;24:413-22.
5. Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy. Curr Opin Hematol 2014;21:404-9.
6. WHO, UNFPA, The World Bank. Trends in maternal mortality: 1990 to 2010 - WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank estimates. 2012.
7. McQuilten ZK, Crighton G, Engelbrecht S, Gotmaker R, Brunskill SJ, Murphy MF, Wood EM. Transfusion interventions in critical bleeding requiring massive transfusion: a systematic review. Transfus Med Rev 2015;29:127-37.
8. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Crit Care 2016;20:100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x.
9. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. First update 2016. Eur J Anaesthesiol 2017;34(6):332-95.
10. Maegele M, Schochl H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. Shock 2014;41(1):21-5.
11. Cotton BA, Harvin JA, Kostousou V, Minei KM, Radwan ZA, Schöchl H, et al. Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration. J Trauma Acute Care Surg 2012;73:365-70.
12. González E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Silliman CC, Banerjee A. Trauma-induced coagulopathy: an institution's 35 year perspective on practice and research. Scand J Surgery 2014;103:89-103.
13. Eckman MH, Erban JK, Singh SK, Kao GS. Screening for the risk for bleeding or thrombosis. Ann Intern Med 2003;138:W15-W24.
14. Johansson PI, Sorensen M, Larsen CF, Mindelov NA, Stensbelle J, Perner A, et al. Low hemorrhage-related mortality in trauma patients in a Level I trauma center employing transfusion packages and early thromboelastography-directed hemostatic resuscitation with plasma and

- platelets. *Transfusion* 2013;53:3088-99.
15. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NK, Effect of thromboelastography (TEG<sup>®</sup>) and rotational thromboelastometry (ROTEM<sup>®</sup>) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care* 2014;18:518. DOI: 10.1186/s13054-014-0518-9.
  16. Hunt H, Stanworth S, Curry N, Wooley T, Cooper C, Ukoumunne O, et al. Thromboelastography (TEG<sup>®</sup>) and rotational thromboelastometry (ROTEM<sup>®</sup>) for trauma-induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD010438. DOI: 10.1002/14651858. CD010438.
  17. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database of Syst Rev* 2016; CD007871. DOI: 10.1002/14651858. CD007871
  18. Simmons JW, Pittet JF, Pierce B. Trauma-induced coagulopathy. *Curr Anesthesiol Rep* 2014;4:189-99.
  19. Fernández-Hinojosa E, Murillo-Cabezas F, Puppo-Moreno A, Leal-Noval SR. Alternativas terapéuticas de la hemorragia masiva. *Med Intensiva* 2012;36: 496-503.
  20. Wong H, Curry N, Stanworth SJ. Blood products and procoagulants in traumatic bleeding: use and evidence. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22:598-606.
  21. Johansson PI, Stensballe J. Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets – a review of the current literature. *Transfusion* 2010;50:701-10.
  22. Stensballe J, Ostrowski SR, Johansson PI. Haemostatic resuscitation in trauma: the next generation. *Curr Opin Crit Care* 2016;22:591-7.
  23. Mercer SJ, Tarmey NT, Woolley T, Wood P, Mahoney PF. Haemorrhage and coagulopathy in the Defence Medical Services. *Anaesthesia* 2013;68(1):49-60.
  24. Spinella PC, Pidcoke HF, Strandenes G, Hervig T, Fisher A, Jenkins D, et al. Whole blood for hemostatic resuscitation of major bleeding. *Transfusion* 2016; 56(2):S190-S202.
  25. Callcut RA, Cotton BA, Muskat P, Fox EE, Wade CE, Holcomb JB, et al; PROMMTT Study Group. Defining when to initiate massive transfusion: a validation study of individual massive transfusion triggers in PROMMTT patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:59-68.
  26. Pohlman TH, Walsh M, Aversa J, Hutchinson EM, Olsen KP, Lawrence-Reed R. Damage control resuscitation. *Blood Rev* 2015;29:251-62.
  27. Holcomb JB, Zarzabal LA, Michalek JE, Kozar RA, Spinella PC, Perkins JG, et al. Trauma Outcomes Group. Increased platelet: RBC ratios are associated with improved survival after massive transfusion. *J Trauma* 2011;71(2-3):S318-S328.
  28. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al; PROPPR Study Group. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs. 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:471-82.
  29. Mesar T, Larentzakis A, Disk W, Chang Y, Velamos G, Yeh DD. Association between ratio of fresh frozen plasma to red blood cells during massive transfusion and survival among patients without traumatic injury. *JAMA Surg.* 2017; DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0098 ; Published online March 8, 2017.
  30. Johansson PI, Stensballe J, Oliveri R, Wade CE, Ostrowski SR, Holcomb JB. How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood* 2014;124:3052-8.
  31. Comisión de Transfusión y Hemoterapia. Protocolo de Transfusión Masiva del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla; segunda versión. Sevilla; octubre 2014. Disponible en: www.huvr.es
  32. González E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasbayan A, et al. Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy: a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Ann Surg* 2016;263:1051-9.
  33. Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia* 2015;70(1):50-3.
  34. Ker K, Roberts I. Exploring redundant research into the effect of tranexamic acid on surgical bleeding: further analysis of a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2015;5:e009460.
  35. CRASH-2 Trial collaborators. Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
  36. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, et al. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Crit Care* 2016;20:143.
  37. Napolitano LM. Prehospital tranexamic acid: what is the current evidence? *Trauma Surg Acute Care Open* 2017;2:1-7. DOI: 10.1136/tsaco-2016-000056.
  38. Dewan Y, Komolafe EO, Mejía-Mantilla JH, Perel P, Roberts I, Shakur H, on behalf of CRASH-3 Collaborators. CRASH-3 - tranexamic acid for the treatment of significant traumatic brain injury: study protocol for an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* 2012;13:87. DOI: 10.1186/1745-6215-13-87.
  39. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:2105-16.
  40. Glen J, Constanti M, Brohi K. Assessment and initial management of major trauma: summary of NICE guidance. *BMJ* 2016;353:i3051.
  41. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, Brohi K, Cohen M, Lohansson PI, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. *Crit Care* 2014;18:R52.
  42. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2017; Published Online April 27, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30077-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30077-7).
  43. Leal-Noval SR, Casado M, Arellano-Orden V, Dussek R, Bautista-Paloma J, Muñoz M, et al. Administration of fibrinogen concentrate for refractory bleeding in massively transfused, non-trauma patients with coagulopathy: a retrospective study with comparator group. *BMC Anesthesiology* 2014,14:109. DOI: 10.1186/1471-2253-14-109.
  44. Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, Stensballe J, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database of Syst Rev* 2013; CD008864. DOI: 10.1002/14651858. CD008864.pub2.
  45. Wikkelsø A, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Ross J, Albrechtsen C, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2015;114:623-33.
  46. AEMPS. Prothomplex<sup>®</sup>: ficha técnica.
  47. AEMPS. Beriplex<sup>®</sup>: ficha técnica.
  48. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST* 2012;141(2):E44s-E88s.
  49. Leal-Noval SR, López-Irizaro R, Bautista-Paloma J, Casado M, Arellano-Orden V, Leal-Romero M, et al. Efficacy of the prothrombin complex concentrate in patients requiring urgent reversal of vitamin K antagonists or presenting with uncontrolled bleeding: a retrospective, single center study. *Blood Coag Fibrinolysis* 2013;24:862-8.
  50. Ageno W, Büller H, Falanga A, Persson E, Hillarp A. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations. *Anticoagulation Education Task Force White Paper. Thromb Haemost* 2016;116:1003-10.
  51. AEMPS. FEIBA<sup>®</sup>: ficha técnica.
  52. Lindahl TL, Wallstedt M, Gustafsson KM, et al. More efficient reversal of dabigatran inhibition of coagulation by activated prothrombin complex concentrate



## Laboratorio de hematología: avances diagnósticos y temas de actualidad

COORDINADORES: J.M.<sup>a</sup> Raya Sánchez. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife  
A. Campos Garrigues. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

En el simposio que moderamos en este Congreso hemos querido convocar a tres expertos que nos hagan partícipes de algún avance importante relacionado con el Laboratorio de Hematología, o bien con algún tema “candente” que pueda generar debate por sus implicaciones en el día a día del mismo.

Ya sabemos que el Laboratorio de Hematología es una de las fronteras de nuestra especialidad, y que se ve “amenazado” por múltiples factores. La Dra. Molero nos explicará con claridad como: a) las políticas de ahorro económico están obligando en algunos casos a entregar parcelas de nuestra especialidad a otros servicios; b) la automatización e informatización facilitan la entrega de nuestro laboratorio a otras especialidades en aras de la eficiencia, pagando el elevado precio de disminuir la calidad; c) los hematólogos nos hemos dejado arrebatar parcelas de nuestra especialidad, hemos formado a otros especialistas que nos suplantarán en más tareas, y parece que nos rendimos ante esta situación; y d) por último, nos explicará como las leyes tampoco nos apoyan demasiado. También nos recuerda la Dra. Molero cuál es la finalidad de un laboratorio clínico, que no es otra que informar a los clínicos de qué se esconde detrás de las cifras que nos ofrece un autoanalizador: un dato analítico no vale de nada si no es interpretado correctamente. Pues bien, un laboratorio *core* que no respete la figura del hematólogo y la idiosincrasia del diagnóstico hematológico, integra todas estas amenazas para nuestra especialidad, favorece la desaparición del hematólogo del laboratorio y, con la finalidad de abaratar costes (que está por demostrar), consigue deteriorar la calidad de los resultados analíticos hematológicos.

Al igual que hemos estado hablando de las amenazas sobre el Laboratorio de Hematología, hemos de reconocer que los avances en medicina hacen obsoletas algunas técnicas, y que un especialista puede relevar a otro en algunas labores, siendo esto correcto si mejora el resultado en salud y bienestar del paciente. El Dr. Francisco Ortuño aborda en su ponencia un tema de gran actualidad como es el del estudio de extensión de los linfomas. Sabemos que el pronóstico de muchos linfomas está ligado a la extensión inicial de la enfermedad y esto incluye a la médula ósea. La biopsia de médula ósea ha sido el *gold estándar* pese a sus limitaciones, pero en los últimos años el PET/TAC está tomando un papel crucial en este campo y parece claro que puede sustituir a la biopsia medular en algún caso. El Dr. Ortuño nos hace un resumen de la evidencia disponible en este campo y nos va a presentar los interesantes resultados de un estudio multicéntrico que compara la biopsia de médula ósea con el PET/TAC.

Por último, el Dr. Reverter nos hace un repaso exhaustivo de las pruebas de laboratorio para el control biológico de los anticoagulantes orales de acción directa y de su disponibilidad en el Laboratorio de Urgencias. Este tema es de gran actualidad y comprende varios aspectos que debemos considerar: a) saber en qué situaciones es realmente necesario realizar un control; b) si el control puede ser solo cualitativo o debe ser cuantitativo; c) conocer los distintos modos de medir cada anticoagulante, o incluso conocer si existe algún método universal; y d) finalmente, poder elegir un método que sea sencillo, barato y reproducible.

Como vemos, el Laboratorio de Hematología, profundamente implicado en el origen de nuestra especialidad y en nuestra razón de ser como especialistas, se enfrenta continuamente a nuevos retos que hemos intentado plasmar en este Simposio: nuevas técnicas que sustituyen a técnicas antiguas, nuevas técnicas que se tienen que implantar al introducir nuevos tratamientos, y la lucha por nuestro papel en los laboratorios hospitalarios, que no es nueva, pero que se ha revitalizado con la automatización y con las políticas de ahorro, y que nos obliga a velar por ofrecer el máximo de calidad diagnóstica y no ceder un ápice en este aspecto, siempre por el bien de los pacientes.

## PET/TAC versus biopsia de médula ósea en el estudio de extensión de los linfomas

F.J. Ortuño<sup>1</sup>, T.-H. Chen-Liang<sup>1</sup>, T. Martín-Santos<sup>2</sup>, A. Jerez<sup>1</sup>, G. Rodríguez-García<sup>3</sup>, L. Senent<sup>4</sup>, C. Martínez-Millán<sup>5</sup>, B. Muiña<sup>6</sup>, M. Orero<sup>7</sup>, A. Teruel<sup>8</sup>, A. Martín<sup>9</sup>, J. Gómez-Espuch<sup>10</sup>, K. Kennedy<sup>11</sup>, C. Benet<sup>12</sup>, J. M.<sup>a</sup> Raya<sup>2</sup>, M. Fernández-González<sup>2</sup>, F. de la Cruz<sup>3</sup>, M. Guinot<sup>4</sup>, C. Villegas<sup>7</sup>, I. Ballester<sup>8</sup>, M. Baile<sup>9</sup>, M. Moya<sup>10</sup>, J. López-Jiménez<sup>11</sup>, L. Frutos<sup>13</sup>, J. L. Navarro<sup>13</sup>, J. Uña<sup>14</sup>, R. Fernández-López<sup>15</sup>, C. Iguá<sup>16</sup>, J. Contreras<sup>17</sup>, R. Sánchez-Vaño<sup>18</sup>, M. del Puig Cózar<sup>19</sup>, P. Tamayo<sup>20</sup>, J. Mucientes<sup>21</sup>, J. J. Sánchez-Blanco<sup>1</sup>, E. Pérez-Ceballos<sup>1</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. IMIB-Arrixaca. Murcia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife. <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico de La Fe. Valencia. <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia. <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Hospital Rafael Méndez. Lorca, Murcia. <sup>7</sup>Servicio de Hematología. Hospital General de Valencia. Valencia. <sup>8</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico de Valencia. Valencia. <sup>9</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca. <sup>10</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>11</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>12</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Valencia. <sup>13</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>14</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. <sup>15</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>16</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario y Politécnico de La Fe. Valencia. <sup>17</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia. <sup>18</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital 9 de Octubre. Valencia. <sup>19</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital General-ERESA. Valencia. <sup>20</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca. <sup>21</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

### Introducción

En el estudio inicial de los Linfomas Hodgkin (LH), los linfomas no Hodgkin (LNH) de alto grado de línea B, y entre estos particularmente el subtipo difuso de célula grande (DLBCL), determinar la extensión de la enfermedad tiene implicaciones directas en el pronóstico y el tratamiento de los pacientes. La infiltración de médula ósea (MO), considerada como afectación extranodal, es por tanto crítica en el estudio inicial, ya que no solo establece la extensión de la enfermedad sino que afecta su pronóstico y el manejo de los pacientes (1,2).

Desde los años setenta y hasta muy recientemente, aun aceptando sus limitaciones en cuanto a baja sensibilidad, ansiedad y dolor, así como otras complicaciones poco frecuentes pero relevantes, la biopsia de médula ósea (BO) se ha considerado el *gold standard* para el estudio de la infiltración de la MO en este contexto (3,4).

Al igual que en el estudio de diversas neoplasias sólidas y algunas enfermedades no neoplásicas, la tomografía de emisión de positrones asociada a tomografía axial computerizada (PET/TAC), usando como trazador 18-F fluorodeoxyglucosa (FDG) se ha convertido en los últimos años en una prueba común tanto en el estudio de extensión de los linfomas, como en la evaluación de su respuesta al tratamiento, gracias a sus obvias ventajas sobre el TAC al incluir una evaluación metabólica (5-7).

En los últimos años, diversos trabajos han señalado la superioridad de PET/TAC sobre BO en el estudio de la infiltración de la MO en los LH (8-10). Más recientemente otros trabajos han abordado esta problemática en los LNH, particularmente en los DLBCL, con resultados muy dispares, pudiéndose afirmar sin ambages que, en estos momentos, este un tema de máximo debate tanto en foros hematológicos como en los de medicina nuclear (11-14).

A finales de 2013, un grupo nacional multicéntrico y pluridisciplinar puso en marcha un estudio con el objeto de evaluar en nuestro medio la precisión diagnóstica y, en una segunda etapa,

el impacto sobre la supervivencia de ambas pruebas tanto en LH como en LNH de alto grado (LNH AG) con particular énfasis en los DLBCL (15,16).

### Material y métodos

Todos los pacientes incluidos en el estudio eran mayores de 17 años y fueron estudiados tanto con PET/TAC como con BO en el momento del diagnóstico y previamente a recibir cualquier tratamiento, incluyendo corticoides. El análisis de la BO se efectuó en todos los casos por hematopatólogos expertos. El procedimiento de PET/TAC se efectuó según unas pautas comunes, si bien con diversos equipos (15).

En la primera fase, esto es, para el análisis de la precisión diagnóstica, se estudiaron 140 pacientes diagnosticados de LH y 232 diagnosticados de LNH AG (155 DLBCL, 40 LNH foliculares grado III, 27 LNH manto blásticos y 9 LNH Burkitt).

En la segunda fase, esto es, para el análisis de la supervivencia, se analizaron 271 pacientes diagnosticados de DLBCL; de estos 31 fueron excluidos por haberse tratado con diversos protocolos (R-COP, mini-CHOP-R, esteroides, etc.) y 35 fueron excluidos por haber sido incluidos en ensayos clínicos que incluían fármacos de nueva generación (bortezomib, lenalidomida, ibrutinib) o regímenes no estándar. Los restantes 205 pacientes recibieron tratamiento con R-CHOP/21 y sus características basales se recogen en la *tabla I*.

### Resultados

#### Linfoma Hodgkin (primera serie). Impacto de PET/TAC y BO en el estadiaje y precisión diagnóstica

De acuerdo con la clasificación Ann Arbor, 20 (14,3%) y 31 (22,1%) pacientes fueron considerados estadios III y IV respectiva-



mente usando PET/TAC, mientras que 41 (29,3%) y 10 (7,1%) fueron considerados III y IV respectivamente con BO. Efectuar la BO en todos los pacientes evitó el infraestadije de un solo paciente.

Tabla I. Características basales del grupo DLBCL		
Características	DLBCL total (n = 271)	(n = 205)*
Edad en diagnóstico; mediana (rango)	59,4 (18-85)	61 (18-85)
Mujer/varón, n(%)	137 (50,6)/134 (49,4)	103 (50,2)/102 (49,8)
WBC (x 10E9/L) , mediana (rango)	7 (1,3-28,2)	6,9 (1,3-20,8)
Hb (g/dl), mediana (rango)	12,2 (7,6-16,7)	12,4 (7,7-16,7)
Plaquetas (x 10E9/L), mediana (rango)	251 (15-965)	245 (27-802)
B2microglobulina [ULN], n(%)	146 (53,9)	104 (50,7)
LDH [ULN], n(%)	179 (66,1)	133 (64,9)
ECOG PS, n(%)		
0-1	225 (83)	177 (86,3)
2-4	46 (17)	28 (13,7)
Síntomas B, n(%)	88 (32,5)	61 (29,8)
Estadio (Ann Arbor), n(%)		
I-II	68 (25,1)	52 (25,4)
III-IV	203 (74,9)	153 (74,6)
Masa Bulky, n(%)	73 (26,9)	51 (24,9)
Afectación extranodal (sitios), n(%)		
0-1	218 (80,4)	170 (82,9)
≥ 2	53 (19,3)	35 (17,1)
Esplenomegalia, n(%)	75 (27,7)	54 (26,3)
NCCN-IPI, n(%)		
Bajo (0,1)	74 (27,3)	60 (29,3)
Bajo-intermedio (2)	85 (31,4)	62 (30,2)
Alto-intermedio (3)	66 (24,4)	55 (26,8)
Alto (4,5)	46 (17,0)	28 (13,7)
BO+, n(%)	35 (12,9)	26 (12,7)
PET/TAC+, n(%)	60 (22,5)	42 (20,5)
Difuso	15 (5,5)	10 (4,9)
Focal:	45(16,6)	32 (15,6)
Unifocal	9(3,3)	8 (3,9)
Multifocal	36(13,3)	24 (11,7)
SUVmax, media ± SD	10,6 ± 6,5	10,7 ± 6,8
BO+ o PET/TAC+, n(%)	71 (26,2)	52 (25,4)

Por otra parte, el PET/TAC fue positivo en 30 y negativo en 110 pacientes. Nueve pacientes de los 30 positivos, también lo fueron por BO, mientras que solo un paciente con BO positiva fue PET/TAC negativo. La sensibilidad de PET/TAC fue 96,8% (CI 95%, 88,9-100) y el valor predictivo negativo (NPV) fue 99% (CI 95%, 96,9-100). Respecto a la BO, la sensibilidad y el NPV fueron 32,3% (CI95%, 14,2-50,3) y 83,8% (CI95%, 77,1-90,6), respectivamente. En conjunto la precisión diagnóstica de la BO fue de 85% (CI 95%, 78,7-91,3) (YI 0,3; CI 95%, 0,16-0,5) y del PET/TAC de 99,3% (CI 95%, 97,5-100) (YI 0,1; CI 95%, 0,9-1,0).

### Linfoma no Hodgkin de alto grado (primera serie). Impacto de PET/TAC y BO en el estadije y precisión diagnóstica

Sesenta y nueve (29,7%) y 106 (45,7%) pacientes fueron considerados, respectivamente, estadios III y IV con PET/TAC, mientras que con BO 121 (52,2%) y 59 (25,4%) fueron considerados estadios III y IV, respectivamente. Efectuar BO en todos los pacientes evitó el infraestadije de 25 pacientes.

PET/TAC fue positivo en 39 y negativo en 193. Entre los positivos, 24 también lo fueron con BO. Treinta y cinco tenían BO positiva con PET/TAC negativo. La sensibilidad de PET/TAC fue 52,7% (CI95%, 40,6-64,8), y el NPV fue 81,7 (CI 95%, 75,9-87,4). Respecto a BO, la sensibilidad y el NPV fueron respectivamente 77,6% (CI 95%, 67,7-87,7) y 90,2% (CI95%, 85,4-94,9). En conjunto, para todo el grupo de LNH AG, la precisión diagnóstica de BO y PET/TAC fue respectivamente de 90,7% (CI 95%, 83,5-97,9) y 84,1 (CI 95%, 79,2-89) (YI 0,8; CI 95%, 0,7-0,9). Considerando únicamente los 155 pacientes con DLBCL la precisión diagnóstica de BO y PET/TAC fue de 92,3% (IC 95%, 87,7-96,8) vs. 92,9% (IC 95%, 88,5-97,3).

### DLBCL (segunda serie). Impacto de PET/TAC y BO en el estadije y precisión diagnóstica

Veintiséis pacientes (12,7%) presentaron BO+, mientras que 42 (20,5%) fueron PET/TAC+. Veinticuatro fueron simultáneamente BO+ y PET/TAC+ en el grupo global. Entre los 26 pacientes PET/TAC+ y BO- 18 subieron su estadio de II-III a IV, mientras que entre 10 pacientes con PET/TAC- y BO+ 8 cambiaron de estadio III a IV.

La sensibilidad y la precisión diagnóstica fueron respectivamente 68,6% y 82,3 para PET/TAC y de 48,6% y 86,3 para la BO.

### Análisis de supervivencia (segunda serie)

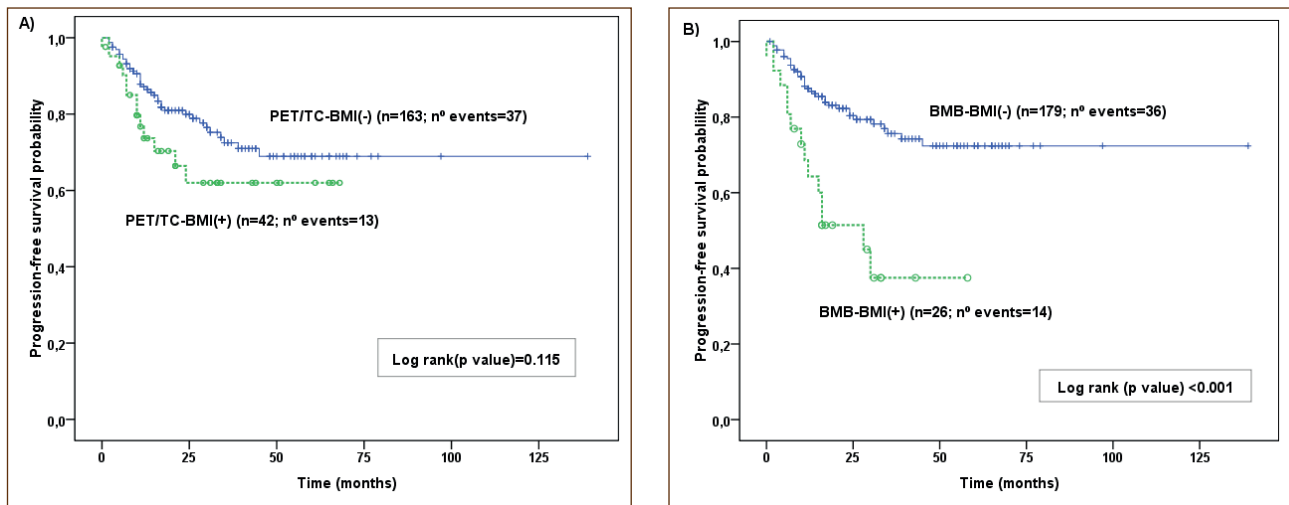
Con un seguimiento medio de 25 meses (1-139), 50 pacientes (24,4%) progresaron o recayeron y 41 (20%) fallecieron. La supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global estimada a 3 años fue de 70% y 78%, respectivamente. Con análisis univariante los factores asociados (p < 0,150) a una SLP más corta fueron: sexo femenino, edad > 60, ECOG PS > 1, B2-microglobulina elevada, masa Bulky, PET/TAC-/BO+ y BO+. En el análisis multivariante solo dos factores, BO+ (HR: 3,7, 95%CI 1,7-7,7; p ≤ 0,001) y ECOG PS > 1 (HR: 2,8, 95%CI 1,4-5,7; p = 0,004) se asociaron a una SLP más corta.

En el análisis univariante, los factores predictivos de una menor supervivencia global (SG) ( $p < 0,150$ ) fueron: edad  $> 60$ , ECOG PS  $> 1$ , elevación de B2-microglobulina y PET/TAC-/BO+. En el análisis multivariante solo tres factores: edad  $> 60$

(HR: 2,4, 95%CI 1,2-4,6;  $p = 0,011$ ), ECOG PS  $> 1$  (HR: 2,4, 95%CI 1,2-5,1;  $p = 0,017$ ) y elevación de B2-microglobulina (HR: 2,3, 95%CI 1,1-4,8;  $p = 0,026$ ) se asociaban a menor SG (Tabla II).

**Tabla II. Análisis univariante y regresión de Cox multivariante. Estudio de SLP y SG en pacientes tratados en primera línea con R-CHOP/21**

Características	Supervivencia libre de progresión			Supervivencia global		
	Univariante	Multivariante	HR (95%IC)	Univariante	Multivariante	HR (95%IC)
Mujer/varón	0,016	NS	---	0,663	---	---
Estadio IV- (sin MO)	0,533	---	---	0,688	---	---
Edad $> 60$	0,022	NS	---	0,006	0,011	2,4 (1,2-4,6)
ECOG PS ( $> 1$ )	$< 0,001$	0,004	2,8 (1,4-5,7)	0,001	0,017	2,4 (1,2-5,1)
LDH[U/LN]	0,154	---	---	0,010	NS	---
Extranodal-sin MO ( $> 1$ )	0,354	---	---	0,255	---	---
B2 microglobulina[U/LN]	0,015	NS	---	$< 0,001$	0,026	2,3 (1,1-4,8)
Masa <i>Bulky</i>	0,137	NS	---	0,451	---	---
PET/TAC+	0,121	NS	---	0,017	NS	---
BO+	$< 0,001$	$\leq 0,001$	3,7 (1,7-7,7)	0,303	---	---



**Figura 1.** Estimación Kaplan-Meier de PFS en DLBCL tratados con R-CHOP/21 en relación a infiltración detectada por PET/TAC (A) o BO (B).

## Discusión

Nuestro estudio aclara varios y relevantes puntos de incertidumbre en relación al estadiaje inicial de los linfomas. En este sentido, nuestros primeros datos pusieron de manifiesto que, en

las condiciones en las que estaban estudiados nuestros pacientes, y respecto al LH, el PET/TAC presentaba una gran precisión diagnóstica, netamente superior a la de la BO. Sin embargo esto no se reproducía en los LNH AG. Respecto a este segundo aspecto, tanto los datos de nuestra primera publicación como los de la segunda,

objetivan la relativa falta de sensibilidad de los procedimientos diagnósticos de los que disponemos en la actualidad, así como de la conveniencia de su uso conjunto.

Respecto a los LH y de acuerdo con la literatura previa, el número de pacientes que se beneficiaba de efectuar el estudio de extensión con BO era marginal. Nuestros resultados refuerzan en este sentido las recientes recomendaciones del grupo de Lugano para este tipo de linfomas y por tanto apoyan que el diagnóstico esté basado en el PET/TAC pudiendo evitarse la BO (5,6).

Bien diferente ocurre con los LNH AG. En el contexto de los LNH de línea B y particularmente en los DLBCL, el uso del PET/TAC y/o la BO para el estadiaje es en la actualidad objeto de intenso debate, ya que originadas bien en recomendaciones de expertos, o en conclusiones de metaanálisis, o en los de resultados de diferentes series, se han propuesto estrategias que no solo son dispares sino en ocasiones divergentes (11-13,17-26).

Respecto a los pacientes con LNH AG y DLBCL y en referencia a la BO, se han utilizado dos argumentos principales en la evaluación de las pruebas diagnósticas utilizadas para el estudio inicial: su falta de precisión diagnóstica y el nulo impacto de sus hallazgos en la supervivencia (6,11,17). Nosotros hemos abordado ambos aspectos.

El argumento de la precisión diagnóstica ha sido utilizado por diversos autores para desaconsejar el uso rutinario de la BO como consecuencia de una supuesta superioridad del PET/TAC. Nuestros datos no apoyan tales afirmaciones. Tanto en la primera como en la segunda fase del estudio encontrábamos un número relevante de pacientes (25 y 11 respectivamente) que hubieran sido infraestadiados utilizando solo PET/TAC. Esto, se reflejaba en una superior sensibilidad (77,6% vs. 52,7%) y precisión diagnóstica (90,7 vs. 84,1) al analizar todo el grupo. Para el subgrupo DLCL, encontramos que tanto sensibilidad como precisión diagnóstica eran similares y claramente sub-óptimas tanto en la primera fase (65,6% y 92,9 para PET/TAC y 62,5% y 92,3 para BO) como en la segunda fase en la que hicimos un nuevo análisis para confirmar específicamente este punto: sensibilidad 68,6% y precisión diagnóstica 82,3 para PET/TAC y de 48,6% y 86,3 respectivamente para la BO. Hay que destacar que las diferencias entre nuestros hallazgos y algunas series previas son marcadas y en este sentido es importante indicar que algunos autores sugieren que esto podría deberse a la consideración de manera inapropiada en dichas series de casos sin confirmación histológica que bien podrían ser falsos positivos (12,18,23).

La segunda parte de nuestro estudio iba dirigida de manera particular al análisis de los factores pronósticos de la supervivencia. Para ello y con el objeto de evitar tanto sesgos de susceptibilidad como de colinearidad o multicolinealidad en los análisis de regresión, nuestro grupo ha diseñado un estudio en el que se ha “deconstruido” el IPI, prescindiendo de la afectación extranodal por infiltración en MO para evitar su duplicidad con las dos pruebas objeto de nuestro estudio. En este sentido hemos encontrado que en el análisis de la SLP, los únicos factores que mantenían significado estadístico en el análisis multivariante eran ECOG e infiltración objetivada por BO. PET/TAC no tuvo impacto sobre la SLP ni sobre SG.

Las críticas sobre la falta de impacto pronóstico de la BO (17,19,23) tienen su base en la contradicción entre resultados, ya

que diversos trabajos la han encontrado (13,14) mientras otros no (11,12). En nuestra opinión la falta de consistencia de estos datos previos, puede ser explicada por aspectos metodológicos, básicamente, el uso desequilibrado y no correlativo de variables potencialmente predictivas. En este sentido, nosotros creemos que muchos de estos trabajos presentan un sesgo relevante al evaluar la infiltración de MO por duplicado, esto es, dentro del conjunto del IPI y como una prueba diagnóstica adicional, por lo que hemos optado por obviarlo usando una estrategia innovadora que ya había sido sugerida, aunque no implementada previamente (11).

Debe reconocerse que los resultados de la segunda fase de nuestro estudio han modificado nuestra perspectiva en relación a las pruebas que han de llevarse a cabo en el diagnóstico inicial en los DLBCL. Cuando finalizamos la primera fase del estudio y en la línea de otros autores (6,18) pensábamos que la positividad de PET/TAC podía obviar la BO. De acuerdo con los resultados de la segunda fase, ahora estamos convencidos del beneficio de efectuar BO a todos los pacientes en el estudio basal ya que, en ausencia de un *gold standar* fiable, venimos a estar de acuerdo con Adams et al. sobre las dudosas implicaciones pronósticas de los hallazgos de PET/TAC que por otra parte sugieren la existencia de un porcentaje relevante de falsos positivos (27).

## Conclusiones

Nuestros resultados ponen de manifiesto que en los LH PET/TAC es más preciso que la BO y hacen prescindible la práctica rutinaria de esta última.

En los DLBCL encontramos que ambas pruebas tienen una sensibilidad y precisión sub-óptima. Además, solo la BO tiene impacto sobre el pronóstico al relacionarse con la SLP. Ello nos lleva a concluir que la BO es, hoy por hoy, esencial en el estudio inicial de este grupo de linfomas.

## Bibliografía

1. El-Najjar I, Barwick T, Avril N, Montoto S. The role of FDG-PET and bone marrow examination in lymphoma staging. *Ann Oncol* 2012;23(10):2-4.
2. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1990;8(7):1163-72.
3. Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity: review of 2003. *J Clin Pathol* 2005;58(4):406-8.
4. Brunetti GA, Tendas A, Meloni E, Mancini D, Maggiore P, Scaramucci L, et al. Pain and anxiety associated with bone marrow aspiration and biopsy: a prospective study on 152 Italian patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2011;90(10):1233-5.
5. Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response-assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3048-58.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the

- Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68.
7. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29(14):1844-54.
  8. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bøgsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4508-14.
  9. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Littooi AS, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol* 2014;25(5):921-7.
  10. Hamilton R, Andrews I, McKay P, Leach M. Loss of utility of bone marrow biopsy as a staging evaluation for Hodgkin lymphoma in the positron emission tomography-computed tomography era: a West of Scotland study. *Leuk Lymphoma* 2014;55(5):1049-52.
  11. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. In: *Blood* 2013(122);2013:61-7. DOI: 10.1182/blood-2012-12-473389.
  12. Cerci JJ, Györke T, Fanti S, et al. Combined PET and biopsy evidence of marrow involvement improves prognostic prediction in diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med* 2014;55(10):1591-7. DOI: 10.2967/jnumed.113.134486.
  13. Berthet L, Cochet A, Kanoun S, et al. In Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Determination of Bone Marrow Involvement with 18F-FDG PET/CT Provides Better Diagnostic Performance and Prognostic Stratification Than Does Biopsy. *J Nucl Med* 2013;54(8):1-7. DOI: 10.2967/jnumed.112.114710.
  14. Alzahrani M, El-Galaly TC, Hutchings M, et al. The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: A Danish-Canadian study. *Ann Oncol* 2016;27(6):1095-9. DOI: 10.1093/annonc/mdw137
  15. Chen-Liang TH, Martin-Santos T, Jerez A, et al. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients. *Am J Hematol* 2015;90(8):686-90.
  16. Chen-Liang TH, Martin-Santos T, Jerez A, et al. Bone marrow biopsy superiority over PET/CT in predicting progression-free survival in a homogeneously-treated cohort of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Medicine* 2017 DOI: 10.1002/cam4.1205. [Epub ahead of print].
  17. Avigdor A. Staging DLBCL: Bone marrow biopsy or PET-CT? *Blood* 2013;122(1):4-5.
  18. Adams HJA, Kwee TC, De Keizer B, Fijnheer R, De Klerk JMH, Nievelstein RAJ. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(3):565-74.
  19. Pelosi E, Penna D, Douroukas A, et al. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010:1-7.
  20. Hong J, Lee Y, Park Y, et al. Role of FDG-PET/CT in detecting lymphomatous bone marrow involvement in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol* 2012;91(5):687-95.
  21. Ujjani CS, Hill EM, Wang H, et al. F-FDG PET-CT and trephine biopsy assessment of bone marrow involvement in lymphoma. *Br J Haematol* 2016;174(3):410-6.
  22. Adams HJ, Kwee TC, Fijnheer R, Dubois SV, Nievelstein RA, de Klerk JM. Bone marrow 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography cannot replace bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2014;89(7):726-31. DOI: 10.1002/ajh.23730.
  23. Adams HJA, Kwee TC. Overestimated Value of Baseline Total Metabolic Tumor Volume at 18F-Labeled Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(8):918-9.
  24. Ujjani CS, Cheson BD. Overestimated value of FDG-PET based bone marrow evaluation in lymphoma: Response to Adams and Kwee. *Br J Haematol* 2016. DOI: 10.1111/bjh.14216 [Epub ahead of print].
  25. Adams HJA, Kwee TC. Seriously overestimated prognostic value of baseline and interim FDG-PET in diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2016;95(8):1367-8.
  26. Adams HJA, Kwee TC. The Need for Prudence When Using 18F-FDG PET as a Reference Standard for Lymphoma Detection. *J Nucl Med* 2017;58(8):1354-1355. DOI: 10.2967/jnumed.116.187096.
  27. Adams HJA, Kwee TC. Increased bone marrow FDG uptake at PET/CT is not a sufficient proof of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2015;90(9):182-3.

## ¿Laboratorio *core* o laboratorio independiente de hematología?

T. Molero Labarta

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Esta ponencia surge de la preocupación de algunos hematólogos por el peligro inminente de la fractura de la especialidad. Los políticos que únicamente contemplan el ahorro económico hospitalario, nos obligan a entregar cada vez más parcelas de la especialidad, con escasa o ausencia de negociación previa: anticoagulación oral a Atención Primaria, hematimetría y coagulación a bioquímica/análisis clínicos (BA), linfomas a oncología, enfermedades lisosomales a otros servicios...

A mi modo de ver resulta difícil asumir que lo moderno sea la integración de los laboratorios cuando en los albores de la hematología se compartían los laboratorios (bioquímica, microbiología, hematología) y se gestó allá por los años 50 una nueva especialidad creando un laboratorio propio que se llamó Hematología y Hemoterapia (HH) con tres áreas asistenciales: laboratorio, clínica y transfusión (1,2).

Posteriormente la automatización e informatización de los laboratorios clínicos convirtió a los BA en expertos en estas artes pero alejados de la clínica y del enfermo. Se externalizaron entonces algunos laboratorios hospitalarios que volvieron a internalizarse afectando también al Servicio de HH y apostando de nuevo por el conocimiento más que por motivos económicos (2). No debemos jamás olvidar que el hematólogo interpreta, emite informes e indica un tratamiento (o lo prescribe si se refiere a un paciente hematólogo), no se limita a validar unas cifras, por lo que no se puede nunca comparar a la función de un bioquímico. Nuestra sociedad se merece ser atendida por el personal más cualificado (2).

En general pensamos que nos hemos rendido hace años como ponen de manifiesto muchos hematólogos responsables de la rutina y jefes de servicio y hemos entregado en ocasiones, sin suficiente discusión, la hematimetría al Servicio de BA. Estos especialistas pueden ser quizá mejores gestores, pero con un desconocimiento evidente del hemograma, la morfología y la coagulación sanguínea, pero eso sí, históricamente “se han vendido” mejor que nosotros. En el Libro Blanco de la especialidad editado en 2010 el tema de la relación con las especialidades frontera ocupa unas pocas líneas, algo más en el Plan Estratégico de la SEHH y en la Declaración Oficial de la AEHH sobre la especialidad en relación con otras especialidades frontera, aunque casi siempre intentando y recomendando no crear polémica (1-4).

En el plan de formación de la especialidad de AB está contemplada la rotación de los MIR por el Servicio de HH, una vez más nos dejamos imponer una colaboración peligrosa para nuestra especialidad (5). El nuevo plan de oncología incluye asimismo el conocimiento de las enfermedades hematológicas (incluso las neoplásicas) y el inicio de su tratamiento (6), entrando de nuevo en conflicto y en lo que podría considerarse intrusismo.

Las leyes que regulan estas actuaciones profesionales tampoco nos apoyan demasiado. La Ley Reguladora de las Especialidades de 20 de julio de 1955, la Ley Reguladora de la Formación de los MIR de 2006 (7), la Ley General de Sanidad o la ley de 21 de noviembre de 2003 de Ordenación de las Profesiones Sanitarias, guardan silencio acerca de las especialidades frontera y señalan que la posesión legítima de licenciado en medicina y cirugía habilita para la práctica de la medicina sin imponer limitación (1).

Como se ha comentado previamente, la SEHH publicó en 2007 una declaración sobre la especialidad en relación con otras especialidades frontera (4), documento que se ha declarado recientemente obsoleto procediéndose actualmente a su actualización. Sin embargo el libro de la entonces AEHH “50 años de historia” publicado en 2009 (2), en su primera página reza literalmente así: *la esencia de la HH es el funcionamiento integrado e indisoluble de la clínica y el laboratorio*, y en la literatura revisada no se ha encontrado ninguna publicación que diga lo contrario (2).

Basándonos en la ilusión de la ascendente e imparable expansión de la HH en todas sus áreas, no nos hemos percatado que estábamos perdiendo su esencia: la hematimetría. En el plan estratégico de la AEHH de 2010 (actualmente en revisión) ya se apunta como amenaza en su análisis externo la posible disgregación de la especialidad debido a la super-especialización (3).

Haciendo memoria en la necesidad de mejorar la rentabilidad de los laboratorios clínicos, el tubo neumático supuso una mejora en 1995, mejoró el TAT (*turnaround-time*) a la vez que ya se proponía el uso de los robots en los laboratorios asegurando que disminuyen el coste en el proceso de la muestra, reduce el riesgo de las muestras contaminadas, puede ser manejado por un *staff* menos cualificado, y los resultados mejoran el cuidado del paciente (8). Otros autores en 1992 (9) y en 1995 (10) apoyan la robotización pero refiriéndose únicamente a laboratorios de bioquímica.

En cuanto a la definición de TAT tampoco clarifica si la incorporación de la hematología a un *core* mejora su eficiencia. El proceso de consenso se basa en 15 puntos: admisión, orden, biopsia/examen, recepción del espécimen en laboratorio, procedimiento, interpretación, dictado del informe, transcripción, verificación, informe disponible, envío, el médico ve el informe validado y pone tratamiento, el paciente se va de alta y se le envía el informe. Basado en este análisis, se pueden proponer muchos términos estándar para la definición de TAT (11).

Teniendo en cuenta en cuenta que los AB necesitan leer muchos más hemogramas al microscopio, que no entienden a la perfección las gráficas de la hematimetría y que no conocen al paciente ni su patología hematológica, el mismo trabajo requiere



más especialistas y más tiempo en analizar la muestra y además sin emitir un correcto informe; ¿es esto eficiencia?

Sin duda alguna los hemogramas de los pacientes de hematología oncológicos y no oncológicos y los de la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (UTH) deben procesarse en el laboratorio hematológico para evitar repeticiones, retrasos por desconocimiento y para que las muestras se envíen sin dilación para su proceso en los laboratorios de Citometría, FISH, Molecular, etc. Hoy no se concibe un diagnóstico no integrado. El hecho de que el *core* esté físicamente alejado (suele estar en el área de Análisis Clínicos) dificulta y retrasa el diagnóstico ¿es eso eficiencia?

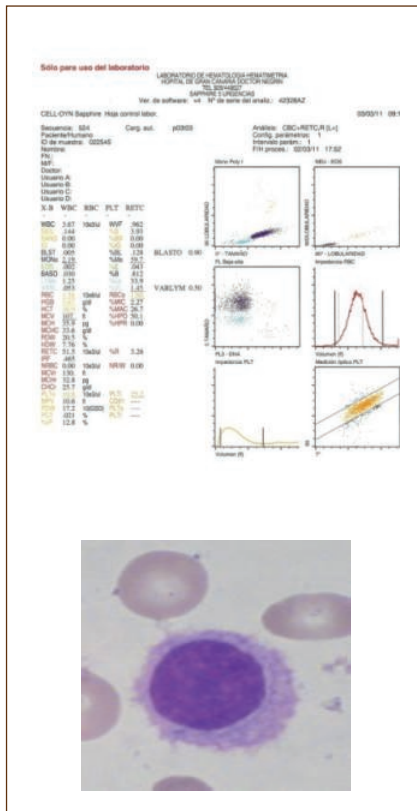
Sin embargo parece ser que formar parte de un *core* resulta más eficiente: rapidez en la entrada de muestras, automatización, robotización, etc., siempre dirigido por un analista, es el principio del fin. Yo tengo mis dudas como describo más abajo.

Considero que sería interesante realizar un estudio económico experto desde la SEHH para decidir si la integración de la hematología básica en un laboratorio *core* es realmente más eficiente

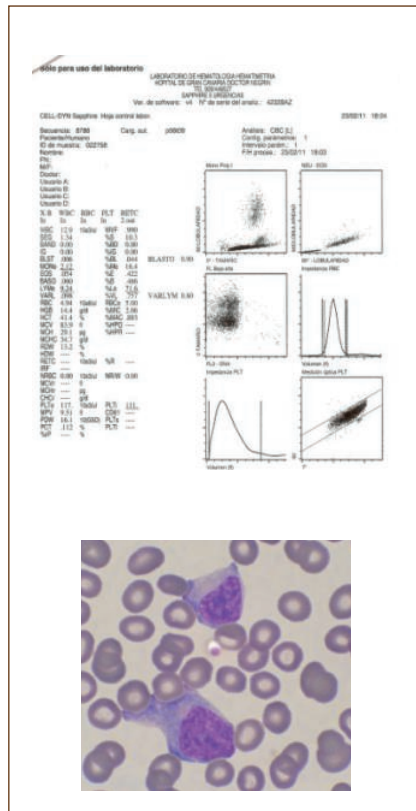
en nuestro campo (aunque esté la parte analítica de hematología manejada por nuestros especialistas).

Con intención de analizar la situación en nuestro país, se ha enviado una encuesta con 23 preguntas a los socios de la SEHH que hasta la fecha han cumplimentado 65 hospitales. Es importante reseñar que están representadas todas la CC. AA., ya que los gestores/políticos suelen imponer durante su mandato sus inexpertas decisiones (alejadas de la ciencia y basadas únicamente en criterios económicos) asesorados en ocasiones por bioquímicos, a todos los centros de la CA que representan. La respuesta mayoritaria, casi unánime, a la pregunta sobre si los gestores/políticos deben decidir en nuestro terreno, ha sido un rotundo “no”. Algunas CA como Castilla-La Mancha mantienen hasta hoy la independencia e integridad del laboratorio de hematología, mientras que Cataluña la perdió hace años y en muchos de sus centros. En la exposición se expondrá el análisis completo.

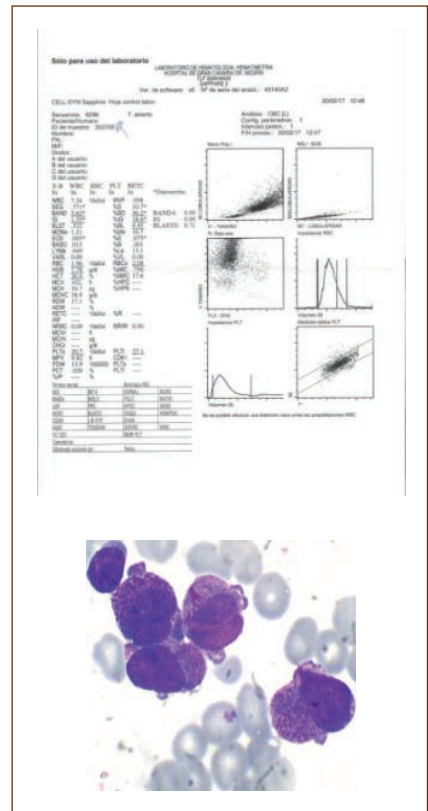
La sensación es que el tema interesa poco. Algunos han elogiado la iniciativa mientras que otros más pesimistas dicen que ya



**Figura 1.** Leucemia de células peludas. En el histograma de dispersión de luz en 0° y 90° se observan los eventos de alta complejidad celular (células peludas) y el falso recuento de monocitos (de dispersión de luz similar a las células peludas). A la derecha frotis de la SP con MGG x 40 donde se observan las células típicas peludas.



**Figura 2.** Linfocitos activados. En el histograma de dispersión de luz se puede observar la nube de eventos de gran tamaño (linfocitos activados) frente a otros de tamaño normal (linfocitos pequeños normales). A la derecha frotis de la SP con MGG x 40 donde se observan los linfocitos activados.



**Figura 3.** Leucemia promielocítica aguda (LPA). En el histograma de dispersión de luz se puede observar la nube de eventos de enorme tamaño y complejidad celular (promielocitos anaplásicos). A la derecha frotis de la SP con MGG x 40 donde se observan los promielocitos propios de la LPA con astillas en su citoplasma.

hemos perdido la batalla. Lo preocupante no son solo los políticos (donde englobo la dirección gerencia de los hospitales que estarán un tiempo limitado en su puesto de mando), sino de los propios jefes de servicio (no todos) que desprecian o se preocupan poco de los aspectos básicos del laboratorio de hematología. Por otro lado no olvidemos que estamos formando especialistas en hematología y hemoterapia para luego “regalar” los puestos de trabajo a otros especialistas.

Los gestores no tienen en cuenta (por desconocimiento y falta de interés científico) que el hematólogo conoce al paciente y sabe interpretar los hemogramas relacionándolo con los previos, lo que evita la repetición del análisis, la obtención de una nueva muestra así como una revisión innecesaria, lo que sin duda abarata la prueba. Observando el histograma de dispersión de luz un hematólogo experto puede hacer una aproximación diagnóstica que difícilmente podrá hacer un analista (Figuras 1-3). En algunas enfermedades hematológicas como la leucemia promielocítica (LPA) la rapidez en el diagnóstico supone la curación o la muerte del paciente ¿sería la tardanza punible?

Hasta hace unos años la industria competía por ofrecer autoanalizadores hematológicos a los que incorporaba tecnología cada vez más avanzada y una ayuda diagnóstica a la hora de promocionar sus equipos (metodología de recuento celular basada en la impedancia, en sistemas ópticos o inmunológicos, recuento de plaquetas reticuladas, HPC, aumento progresivo de los parámetros, eritrograma, etc.) de gran valor diagnóstico para un hematólogo que lo sabe interpretar. Sin embargo en los últimos años se tiende a abandonar la tecnología puntera ciñéndose a reducir el porcentaje de frotis a revisar, a reducir el TAT, disminuir el tamaño del equipo y facilitar su incorporación a la cadena (12).

Como conclusión comentar que indudablemente cedimos y seguimos cediendo importantes áreas de la hematología a otros servicios “afines” por imposición de las autoridades sanitarias en ocasiones apoyados por los propios hematólogos, poniendo en peligro la integridad de la HH. En un intento de visión optimista del tema, puede que todavía estemos a tiempo de evitar más agresiones a nuestra especialidad, defendiendo nuestra identidad y demos-

trando que somos capaces de conseguir una eficiencia adecuada en nuestro laboratorio de hematología sin necesidad de integrarse en un *core* dirigido por un especialista ajeno a la HH.

## Bibliografía

1. Libro Blanco de la Hematología y Hemoterapia en España. Editores médicos S.A. Edimsa; 2010.
2. Asociación Española de Hematología y Hemoterapia 50 años de historia. Grupo Acción Médica, S.A.; 2009. ISBN 978-84-88336-85-9.
3. AEHH. Plan de desarrollo estratégico de la Hematología y Hemoterapia. Editorial Antares Consulting; 2010.
4. Hematología y Hemoterapia: declaración oficial de la AEHH sobre la especialidad en relación con otras especialidades frontera. Grupo Acción Médica ed.; 2007.
5. ORDEN SCO/3369/2006, de 9 de octubre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Análisis Clínicos; 2006.
6. Orden SSI/577/2013, de 5 de abril, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Oncología Médica y los criterios de evaluación de los especialistas en formación.
7. Orden SCO/3254/2006, de 2 de octubre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Hematología y Hemoterapia.
8. Green M. Successful alternatives to alternate site testing. Use of a pneumatic tube system to the central laboratory. Arch Pathol Lab Med 1995;119(10):943-7.
9. Griffiths J. Automation and other recent developments in clinical chemistry. Am J Clin Pathol 1992;98(4 Suppl 1):S31-4.
10. Felder RA. Robotics and automated workstations for rapid response testing. Am J Clin Pathol 1995;104(4 Suppl 1):S26-32.
11. Breil B, Fritz F, Thiemann V, Dugas M. Mapping Turnaround Times (TAT) to a generic timeline: a systematic review of TAT definitions in clinical domains. Medical Informatics & Decision Making 2011;11-34.
12. Tamigniau A, Bailly N, Chatelain B, Mullier F. From XE-2100 to XN-9000, from SIS Standard to GFHC recommendations for slide review: potential impact on review rate and turnaround time. Ann Biol Clin (Paris) 2017;75(3):285-292. DOI: 10.1684/abc.2017.1242.



## Pruebas de laboratorio para el control biológico de los anticoagulantes orales de acción directa y su disponibilidad en el laboratorio de urgencias

J. C. Reverter Calatayud, M.<sup>a</sup> D. Tàssies Penella  
Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Barcelona

### Introducción

Los anticoagulantes orales inhibidores directos que hay disponibles actualmente son el dabigatrán (inhibidor directo de la trombina o factor II activado), el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán (inhibidores directos del factor X activado). Estos fármacos, por sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas altamente reproducibles y por el reducido número de interacciones que tienen con otros fármacos no requieren de la monitorización rutinaria de laboratorio para el control y valoración de su eficacia terapéutica. Sin embargo, en determinadas situaciones puede ser conveniente realizar una medición puntual del efecto del fármaco (1). En esta ponencia se revisa cuándo sería recomendable su medición y cuál de las opciones disponibles se podría emplear para el control de laboratorio, en especial en el entorno del laboratorio de urgencias.

### ¿Cuándo hay que medir los anticoagulantes orales inhibidores directos?

Como situaciones en las que eventualmente sería útil disponer de pruebas de laboratorio de medición de los inhibidores directos de la coagulación se pueden citar las recogidas en la [tabla I](#).

En las siete primeras situaciones propuestas de la [tabla I](#) (de la 1 a la 7) la necesidad de la dosificación es del ámbito de urgencias y, usualmente, sería suficiente con obtener una determinación cualitativa de la presencia o no de una cantidad clínicamente relevante del fármaco. La razón por la que es necesaria la medición en el laboratorio del fármaco en estas situaciones es, en primer lugar, para poder dar luz verde a un procedimiento cruento o invasivo sin un riesgo hemorrágico aumentado por la anticoagulación. En segundo lugar, la medición del fármaco sería útil para valorar la indicación del uso de reversores de los anticoagulantes o, eventualmente, para valorar el empleo de agentes *by pass*. Respecto a la reversión del anticoagulante, actualmente solo disponemos de un agente reversor que es para el dabigatrán: el idaracizumab (Praxbind®). Sin embargo, hay al menos dos reversores más en evaluación, que podrían actuar frente a los inhibidores del factor X activado: el andexanet alfa y el ciraparantag, por lo que la necesidad de una medición puntual para valorar la reversión, en un futuro puede aplicar a todos los inhibidores directos. Asimismo, podría ser necesario controlar el efecto de reversión del anticoagulante tras el tratamiento con el reversor. En muchas ocasiones, la corta semivida de estos fármacos puede hacer poco necesaria la medición de los mismos si se conoce con seguridad la dosis y el tiempo transcurrido desde la última toma. Por ello, la necesidad de medición en el laboratorio de urgencias es especialmente relevante

en los pacientes que no saben con certeza el fármaco, la hora o la dosis de su última toma, en los enfermos inconscientes o en aquellos sin posibilidad de obtener una historia clínica adecuada en los que se sospecha que pudieran recibir anticoagulación como, por ejemplo, los que son portadores de fibrilación auricular.

En las tres situaciones siguientes de la [tabla I](#) (de la 8 a la 10) la necesidad de la medición del anticoagulante también es del ámbito de urgencias pero en ellas se requiere que la prueba sea cuantitativa. Sin embargo, la utilidad de la medición del anticoagulante se ve limitada porque actualmente no se conoce lo suficiente sobre los niveles adecuados y peligrosos de estos fármacos, niveles que, además, cambian mucho a lo largo del día por su corta semivida.

Finalmente para las dos últimas situaciones de la [tabla I](#) (la 11 y la 12), la prueba de laboratorio tendría que ser cuantitativa pero no sería necesario que fuese en el ámbito de urgencias. En estas determinaciones la limitación en el conocimiento de los niveles adecuados resulta especialmente relevante.

Por tanto, en determinadas situaciones especiales puede ser necesaria la medición del anticoagulante, especialmente en el entorno de urgencias, mediante pruebas que, para que resulten de utilidad, han de adaptarse a las necesidades clínicas que motivan su solicitud.

### ¿Cómo medir los anticoagulantes orales inhibidores directos?

Hay que destacar que las pruebas de medición de los anticoagulantes orales de acción directa para que puedan ser clínicamente útiles deben ser sencillas, tener baja variabilidad entre laboratorios, ser de respuesta rápida y poder ser asequibles económicamente.

El método de referencia para la medición de la cantidad en sangre de los anticoagulantes orales inhibidores directos es la cromatografía líquida - espectrometría de masas. Aunque es la forma ideal de medición esta prueba no es sencilla ni barata y, por ello, no es una prueba que se emplee en la práctica clínica en el manejo de los fármacos anticoagulantes de acción directa. Además, todavía se debate si para el uso clínico es preferible una determinación química o si sería mejor una prueba funcional, aunque no hay acuerdo de cuál ha de ser esta.

Las pruebas de laboratorio que se han propuesto para medir los anticoagulantes orales inhibidores directos se recogen en la [tabla II](#).

El tiempo de protrombina se ha propuesto para medir la presencia de los inhibidores directos. Es muy poco sensible para dabigatrán, pero inicialmente se pensó que podía ser útil para los anti X activado porque apixabán, rivaroxabán y edoxabán tienen la capacidad de alargar el tiempo de protrombina de una forma rela-

**Tabla I. Situaciones en las que podrían requerirse pruebas de laboratorio de medición de los inhibidores directos de la coagulación**

1. Hemorragia activa
2. Necesidad de cirugía urgente
3. Necesidad de realizar procedimientos invasivos urgente
4. Indicación de anestesia neuroaxial
5. Traumatismos graves
6. Sospecha de sobredosis/envenenamiento/intento de autólisis
7. Indicación de trombolisis
8. Identificación de concentraciones supratrapéuticas en pacientes con insuficiencia renal aguda
9. Identificación de concentraciones supratrapéuticas en pacientes con insuficiencia hepática aguda
10. Evaluación de la adherencia o interacciones en el caso de un evento trombotico durante el tratamiento
11. Identificación de concentraciones supratrapéuticas en pacientes con sangrado crónico bajo tratamiento
12. Identificación de concentraciones sub o supratrapéuticas en pacientes que toman medicamentos que pueden afectar la farmacocinética/farmacodinámica de los inhibidores directos

tivamente lineal, aunque variable (2). Es especialmente relevante la relación con la sensibilidad del reactivo empleado en la prueba analítica, por lo que puede alargarse con unos reactivos y no con otros, lo que sucede en un grado mayor con apixabán. Para intentar superar esta limitación se ha propuesto una adaptación del resultado analítico al estilo del INR (razón internacional normalizada) de los cumarínicos (3), definiendo un ISI (índice de sensibilidad internacional) para cada tromboplastina y fármaco, pero su uso no se ha extendido. Aunque el tiempo de protrombina es una prueba cualitativa fácil de implementar en urgencias, la poca fiabilidad de los resultados en este uso no permite considerarla una prueba suficientemente adecuada.

El tiempo de tromboplastina parcial activado se alarga muy poco y de forma variable con los inhibidores del factor X activado. Resulta, en cambio, mucho más sensible y reproducible para la medición del dabigatrán (2). Sin embargo, el tiempo de tromboplastina parcial activado no tiene una sensibilidad suficiente, que además es variable según el reactivo empleado, y puede verse interferido por numerosas situaciones clínicas. Aunque no podemos considerarla una prueba de referencia, sí que puede servir como una primera aproximación para una valoración cualitativa de la presencia de dabigatrán.

El tiempo de trombina y el tiempo de trombina diluido en plasma (Hemoclot®) son pruebas sensibles para evaluar los efectos anticoagulantes de dabigatrán pero no son útiles para los inhibidores del factor X activado (4). El tiempo de trombina es muy sensible, tanto que los tiempos de coagulación obtenidos superan a menudo los márgenes de detección de los analizadores. Para solventar esta situación se ha desarrollado el tiempo de trombina diluido en plasma con el que se consigue mantener la buena sensibilidad y especificidad y, al mismo tiempo, una buena linealidad

**Tabla II. Pruebas de laboratorio que se han propuesto para medir los anticoagulantes orales inhibidores directos**

	Propuestas para anti IIa	Propuestas para anti Xa
Tiempo de protrombina	Sí	Sí
Tiempo de tromboplastina parcial activado	Sí	Sí
Tiempo de trombina	Sí	No
Tiempo de trombina diluido (Hemoclot®)	Sí	No
Tiempo de ecarina	Sí	No
Actividad anti factor II activado cromogénico	Sí	No
Actividad anti factor IX activado cromogénico	No	Sí
HepTest®	No	Sí
El tiempo de coagulación inducido por protrombinasaí	Sí	Sí
Tiempo de veneno de víbora de Russell diluido	Sí	Sí
Prueba de generación de trombina	Sí	Sí
Tromboelastografía	Sí	Sí
Determinación de fármaco en orina (point-of-care)í	Sí	Sí
Cromatografía líquida - espectrometría de masas	Sí	Sí

Anti IIa: anticoagulantes inhibidores directos con acción anti trombina (IIa). Anti Xa: anticoagulantes inhibidores directos con acción anti X activado.

pudiendo ser detectado dentro de la capacidad de medición de los coagulómetros (2,5). El tiempo de trombina puede ser una buena aproximación cualitativa en el laboratorio de urgencias, aunque hay que resaltar la posibilidad de la detección como positivos de niveles bajos clínicamente no relevantes. El tiempo de trombina diluido en plasma permite obtener resultados cuantitativos con el empleo de calibradores y no resulta complejo técnicamente, por lo que podría adaptarse a los analizadores automatizados de urgencias, siendo útil para la mayoría de las situaciones, pero se ve limitado su uso por su elevado precio.

El tiempo de ecarina es también una prueba muy sensible para dabigatrán, pero no es útil para los fármacos anti factor X activado. Resulta un test adecuado técnicamente que puede dar resultados cuantitativos. Aunque es posible, pero no sencillo, adaptarlo a urgencias, tiene las limitaciones de la falta de la adecuada estandarización de la técnica para este uso y del elevado coste económico de cada determinación.

Asimismo, la determinación la actividad anti factor II activado por método cromogénico se ha planteado como una posible manera de medir de forma cuantitativa el dabigatrán (6) y otros inhibido-

res directos de la trombina como el argatrobán o la hirudina. Sin embargo, su coste y relativa complejidad no lo hacen práctico para su implementación en el laboratorio de urgencias.

La medición de la actividad anti factor X activado por método cromogénico es, obviamente, una prueba para detectar los inhibidores de este tipo y no para el dabigatrán. Esta determinación resulta mucho más adecuada que el tiempo de protrombina (7). La medición de la actividad anti factor X activado por método cromogénico es sensible, específica y lineal permitiendo obtener resultados cuantitativos con el empleo de calibradores (2,5). Los resultados obtenidos con esta prueba son casi superponibles a los de la determinación por cromatografía líquida - espectrometría de masas. Sin embargo, su relativa complejidad técnica, por ser un test cromogénico, y sobre todo el coste por determinación, limitan su uso en urgencias. Salvo por estas limitaciones sería la forma ideal de medición de los anticoagulantes con actividad anti factor X activado.

Otra prueba sugerida para medir la actividad anticoagulante de los fármacos anti factor X activado, pero no la del anti factor II activado es el HepTest®, en el cual al plasma se le añade factor X activado bovino (8). Es un test que no está estandarizado para este uso y da resultados diferentes en función de las características de la incubación con factor X que se realiza. Además, resulta algo complejo y caro para implementarlo en urgencias.

El tiempo de coagulación inducido por protrombinasa es un test coagulométrico que puede detectar tanto los fármacos inhibidores del factor X activado como el dabigatrán. Se fundamenta en la adición de factor X activado y de veneno de víbora de Russell para activar específicamente el factor V. Después de una incubación se recalifica la muestra y se mide el tiempo hasta la formación del coágulo (9). Emparentado con el anterior y también sensible para los dos grupos de fármacos inhibidores directos de la coagulación, se ha descrito como potencialmente útil una modificación del tiempo de veneno de víbora de Russell diluido, empleado en el diagnóstico del anticoagulante tipo lupus, que incluye un paso de incubación 1:1 con plasma normal a 37 °C durante 240 segundos. (10). Para medir estos fármacos en la clínica habitual y de urgencias, ambas pruebas de laboratorio resultan demasiado complejas, con pasos de incubación, y excesivamente caros para poder llegar a ser la determinación de referencia.

Dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán también pueden medirse mediante los test de generación de trombina. Aunque la prueba de generación de trombina sea el mismo con cada grupo de fármacos son más relevantes parámetros diferentes (5,11). Para los anticoagulantes anti factor X activado los parámetros recomendados son el pico máximo de trombina y la *velocity rate index* media y para el dabigatrán son el *lag-time* y el potencial endógeno de trombina. El test de generación de trombina actualmente no está suficientemente automatizado y es complejo y caro, pero su capacidad de medición funcional de los anticoagulantes es potencialmente muy buena. Por ello podría ser útil en determinadas circunstancias aunque difícilmente en el laboratorio de urgencias. En la actualidad se está desarrollando instrumentación y reactivos para poder realizarlo de forma completamente automatizada lo que simplifica mucho su introducción en clínica, pero difícilmente dejará de ser un test relativamente caro.

También se ha propuesto la tromboelastografía como una alternativa para la medición de los inhibidores directos de la coagulación adaptable a urgencias, aunque no barata. Sin embargo, hay dudas en cuanto a la sensibilidad de la tromboelastografía para poder descartar la presencia del fármaco en todos los casos (12).

Finalmente, en la actualidad se está desarrollando un enfoque diferente para un test cualitativo en forma de *point-of-care* que sería fácilmente utilizable en urgencias. Se trata de la determinación de fármaco en orina empleando tiras reactivas con lectura por color basado en la excreción de los anticoagulantes por el riñón (13,14). El formato que se ha presentado recientemente es el de una tira reactiva con cuatro “almohadillas” que miden al mismo tiempo la creatinina, el color de la orina, la presencia de fármacos inhibidores directos orales anti factor X activado (si hay fármaco pasa de amarillo a blanco) y la presencia de fármacos inhibidores directos orales anti factor II activado (si hay fármaco pasa de rosa a ocre). Sus resultados pueden verse interferidos por la presencia de hematuria macroscópica o de coluria marcada. En el ámbito de urgencias este test en orina podría dar una respuesta cualitativa muy rápida y sencilla sin necesidad de obtener sangre del paciente. Sin embargo, su resultado analítico refleja el de la orina en vejiga y los niveles en plasma pueden oscilar mucho más deprisa debido a la semivida corta de estos medicamentos. No disponemos actualmente de experiencia clínica en su uso asistencial.

## Conclusión

El progresivo empleo de los anticoagulantes orales inhibidores directos en la clínica real ha puesto en evidencia que, a pesar de no precisar monitorización analítica rutinaria, resulta necesario en ocasiones medir sus niveles. Esto sucede de preferencia en situaciones de urgencia para las que actualmente no hay una respuesta definitiva de qué prueba de laboratorio puede ser más útil para medirlos. Sin embargo, disponemos de test que resuelven bien algunas de estas situaciones y, además, las nuevas metodologías que están en desarrollo resultan prometedoras.

## Bibliografía

1. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013;11:756-60.
2. Favaloro EJ, Lippi G. Laboratory testing in the era of direct or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a practical guide to measuring their activity and avoiding diagnostic errors. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:208-27.
3. Tripodi A, Chantarangkul V, Guinet C, Samama MM. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients. results of an in vitro study. *J Thromb Haemost* 2011;9:226-8.
4. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-27.

5. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012;107:985-97.
6. Amiral J, Dunois C, Amiral C, Seghatchian J. An update on laboratory measurements of Dabigatran: Smart specific and calibrated dedicated assays for measuring anti-IIa activity in plasma. *Transfus Apher Sci* 2016;54:428-37.
7. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104:1263-71.
8. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Le Flem L, Guinet C, et al. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. *Thromb J* 2013;11:11. DOI: 10.1186/1477-9560-11-11.
9. Calatzis A, Peetz D, Haas S, Spannagl M, Rudin K, Wilmer M. Prothrombinase-induced clotting time assay for determination of the anticoagulant effects of unfractionated and low-molecular-weight heparins, fondaparinux, and thrombin inhibitors. *Am J Clin Pathol* 2008;130:446-54.
10. Sennesael AL, Exner T, Chatelain B, Lessire S, Larock AS, Vancraeynest C, et al. An optimized dRVVT-based assay to estimate the intensity of anticoagulation in patients treated with direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2017;157:29-37.
11. Douxfils J, Chatelain B, Chatelain C, Dogne JM, Mullier F. Edoxaban: Impact on routine and specific coagulation assays. A practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2016;115:368-81.
12. Casutt M, Konrad C, Schuepfer G. Effect of rivaroxaban on blood coagulation using the viscoelastic coagulation test ROTEM™. *Anaesthesist* 2012;61:948-53.
13. Harenberg J, Du S, Krämer S, Weiss C, Krämer R, Wehling M. Patients' serum and urine as easily accessible samples for the measurement of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:228-36.
14. Harenberg J, Du S, Wehling M, Zolfaghari S, Weiss C, Krämer R, Walenga J. Measurement of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in samples of plasma, serum and urine, under real life conditions. An international study. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:275-83.

## Genética en hemostasia y trombosis

COORDINADORES: J. R. González Porras. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca  
F. Velasco Gimena. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Asistimos a un cambio importante en la evaluación de los determinantes genéticos del fenotipo hemostático. Por un lado, la incorporación de la secuenciación masiva de alto rendimiento ha mejorado el abordaje del diagnóstico genético de los desórdenes hereditarios de la hemostasia. Por otro lado, hemos incorporado un cambio de mentalidad en el abordaje de la trombosis. No buscamos un factor de riesgo genético que predisponga a la trombosis sino un perfil de riesgo que incluya múltiples variantes genéticas y su asociación con el ambiente. En este simposio pretendemos abordar el impacto de las nuevas técnicas genéticas en los desórdenes hereditarios de la hemostasia. ¿Deben incorporarse a la cartera de servicios de nuestros hospitales?, ¿qué lugar ocupan en el algoritmo diagnóstico de estos trastornos?, ¿existe correlación genotipo-fenotipo?, ¿qué consecuencias tiene la genética en el manejo de la trombosis?

La aplicación de la NGS en el diagnóstico de los trastornos plaquetarios hereditarios será abordado por el Dr. Bastida. El Dr. Jiménez-Yuste profundizará en la correlación genotipo-fenotipo en hemofilia. En este Simposio se también se presentarán los datos de la comunicación oral seleccionada "*Identificación de nuevos elementos implicados en la variabilidad interindividual de los niveles plasmáticos de FXI en sujetos con deficiencia congénita de FXI*". Por último el Dr. Souto analizará los estudios genómicos en trombosis y su aplicación práctica mediante la evaluación de perfiles de riesgo que incorporen información del ambiente.

## CS-003. Identificación de nuevos elementos implicados en la variabilidad interindividual de los niveles plasmáticos de FXI en sujetos con deficiencia congénita de FXI

Salloum-Asfar S.<sup>1</sup>, Esteban J.<sup>2</sup>, De la Morena-Barrio M. E.<sup>1</sup>, Miñano A.<sup>1</sup>, Padilla J.<sup>1</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Corral J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. CIBERER. Murcia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Virgen del Castillo. Yecla, Murcia

### Introducción

El FXI es un elemento hemostático emergente tanto en hemorragia (relacionada con su deficiencia), como en trombosis (relacionada tanto con el riesgo, que determina los niveles elevados de FXI, como con la protección antitrombótica que produce la reducción de sus niveles. Por ello, la identificación de elementos implicados en el control de los niveles de FXI es un reto relevante. Los escasos estudios realizados en este sentido se han centrado en el análisis del gen codificante (*F11*) en sujetos sanos de la población general o en estudios caso/control de patología trombótica, identificando pocas alteraciones genéticas con escaso y cuestionado efecto funcional, debido al menos en parte, al amplio rango de niveles de FXI en estos grupos. Las alteraciones moleculares funcionales en *F11* podrían tener mayor peso en sujetos con deficiencia de FXI.

### Objetivo

Identificar nuevos elementos funcionales en *F11* analizando este gen en una cohorte de sujetos con deficiencia de FXI. Además, la variación de niveles de FXI en sujetos con deficiencia podría ser relevante tanto en la protección antitrombótica como en el riesgo hemorrágico.

### Métodos

El estudio se realizó en 183 sujetos con deficiencia de FXI portadores de 4 mutaciones recurrentes (p.Cys38Arg, p.Cys398Tyr, p.Glu547Lys y p.Pro520Leu). El FXI plasmático se evaluó mediante 4 ensayos de coagulación y *Western blot*. El análisis genético incluyó la secuenciación completa (24.048 pb) del gen *F11* (PGM, Ion Torrent).

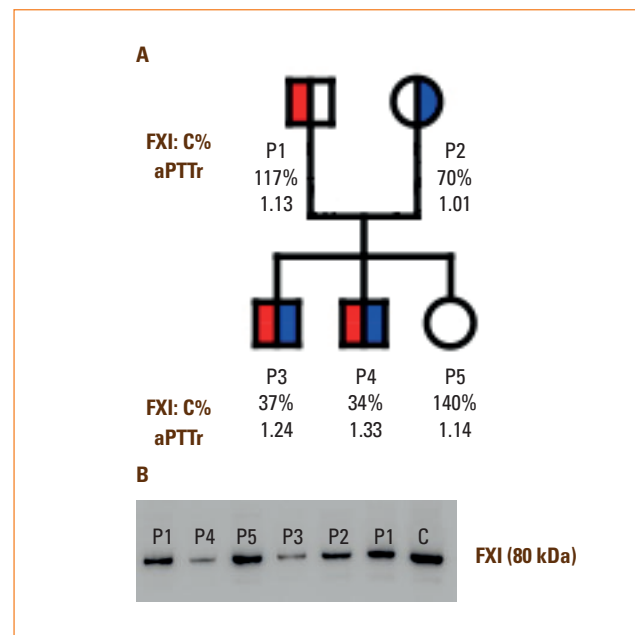
### Resultados

Observamos una amplia variabilidad en los niveles de FXI en sujetos con deficiencia, independientemente de la mutación causativa (Tabla I). El estudio molecular además de las mutaciones causantes de la deficiencia identificó 114 variantes, 22 no descritas (todas intrónicas y en su mayoría restringidas a casos aislados). El polimorfismo p.Glu226Arg (MAF: 0,002) se identificó en una familia portadora de la mutación p.Cys398Tyr en heterocigosis. Curiosamente, la presencia aislada del polimorfismo p.Glu226Arg no causa deficiencia, pero en heterocigosis compuesta exagera el efecto deletéreo de la mutación p.Cys398Tyr (Figura 1). Los polimorfismos rs2289252 y rs2036914, asociados previamente con niveles altos de FXI en sujetos no deficientes, también aumentan

los niveles de FXI (5%) en sujetos deficientes. Además, nuestro estudio muestra que los polimorfismos rs925451 y rs4253399 (en desequilibrio de ligamiento,  $D = 0,8$ ), se asocian significativamente con mayores niveles de FXI (43% vs. 50%;  $p = 0,02$ ). Este efecto fue particularmente relevante en portadores de la mutación p.Cys38Arg, con fenotipo CRM- tipo 3 y por tanto con niveles de FXI más bajos.

### Conclusiones

La disección molecular del gen del *F11* en sujetos con deficiencia congénita de FXI es un modelo sensible para identificar nuevos elementos implicados en la modulación de los niveles



**Figura 1.** Deficiencia de FXI identificada en una familia con heterocigosis para la mutación p.Cys398Tyr. A. Árbol genealógico. La presencia de deficiencia en heterocigosis de FXI se muestra con símbolos semirrellenos (la mutación p.Cys398Tyr en color azul y p.Glu226Arg en rojo). Los niveles de FXI:C (expresado en %) y TTPa (expresado como ratio) de cada familiar se indican. B. FXI plasmático control (C) y los miembros de la familia. FXI se identificó tras separación electroforética en geles de poliacrilamida en condiciones desnaturalizantes (SDS-PAGE) y posterior identificación mediante *Western blot* empleando el anticuerpo anti-FXI humano.

**Tabla I. Sujetos con deficiencia de F11 incluidos en nuestro estudio. Se indica la variabilidad de niveles de FXI atendiendo a la mutación causativa**

HGVSc	HGVSp	Referencias	Sujetos (familias)	FXI:C (%) Media $\pm$ SD (rango)
c.166T > C	p.Cys56Arg (p.Cys38Arg)	Zivelin A, et al. Blood 2002;99:2448-54	26 (20)	41,2 $\pm$ 11,2 (21-66)
c.1247G > A	p.Cys416Tyr (p.Cys398Tyr)	Mitchell W, et al. Blood 2005;105:4671-3	14 (6)	42,8 $\pm$ 14,3 (22-72)
c.1693G > A	p.Glu565Lys (p.Glu547Lys)	Quélin F, et al. Haematologica 2005;90:1149-50	16 (6)	48,6 $\pm$ 13,7 (30-75)
c.1613C > T	p.Pro538Leu (p.Pro520Leu)	Mitchell C, et al. Br J Haematol 2005;129:734-45	29 (2)	51,7 $\pm$ 9,3 (34-67)

de FXI. Nuestro estudio sugiere que rs925451 y rs4253399 aumentan los niveles de FXI, lo que justificaría la asociación de estas alteraciones con enfermedad cerebrovascular descrita previamente. Además, el efecto dominante negativo de la muta-

ción p.Cys398Tyr puede exacerbarse si el otro alelo es portador de la mutación p.Glu226Arg, revelando que las consecuencias funcionales de una mutación pueden depender del perfil genético del propio *F11*.



## Genética en trastornos plaquetarios hereditarios

J. M.<sup>a</sup> Bastida<sup>1</sup>, R. Benito<sup>2</sup>, J. M.<sup>a</sup> Hernández-Sánchez<sup>2</sup>, K. Janusz<sup>2</sup>, S. Riesco<sup>3</sup>, J. R. González Porras<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. <sup>2</sup>Unidad de Citogenética. Centro de Investigación del Cáncer. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca. Salamanca. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

### Introducción

Los trastornos plaquetarios hereditarios (TPH) son patologías hemorrágicas producidas por la disminución del número/formación plaquetaria (trombocitopenias hereditarias o TH), por alteraciones en su función (trombopatías hereditarias o TFPH) o por un mecanismo combinado (1). Es bien sabido, que estos pacientes suponen un reto diagnóstico al ser unos trastornos heterogéneos, con múltiples genes implicados en el desarrollo de la enfermedad que pueden dar lugar a fenotipos clínicos y de laboratorio muy diversos, pero a la vez coincidentes (2,3). La historia clínica y los antecedentes familiares son fundamentales para establecer la sospecha diagnóstica. Una vez descartado la enfermedad de von Willebrand y/u otros defectos en la coagulación es necesario realizar pruebas de laboratorio de menor a mayor complejidad, por ejemplo, un frotis de sangre periférica, pruebas de función plaquetaria, citometría de flujo y microscopía electrónica entre otras (2,3). Todo ello va encaminado a identificar un fenotipo específico que nos permita secuenciar el gen candidato y por tanto confirmar el diagnóstico, como ocurre sobre todo, en pacientes graves mejor caracterizados como el síndrome de Bernard Soulier (SBS), la trombostenia de Glanzmann (TG) o el síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP). Sin embargo, en numerosas ocasiones, es muy complejo poder identificar el fenotipo del paciente y por tanto la alteración molecular subyacente. En la mayoría de los TPH, la identificación de las características clínicas y de laboratorio suponen un reto en la práctica diaria, incluso hasta en centros de referencia (2,3). Además, con los algoritmos diagnósticos propuestos hasta la fecha podemos caracterizar totalmente el 40-50% de estos trastornos (4,5). Todo ello resulta en una complejidad diagnóstica evidente.

### Historia

Los estudios moleculares son la única prueba que permite confirmar el diagnóstico de los trastornos hereditarios y facilita el consejo genético. Además, ayuda en la identificación de los subtipos que precisen diferentes estrategias terapéuticas.

La técnica clásica es la secuenciación del gen candidato mediante secuenciación convencional (Sanger) (2,5). La secuenciación convencional ha permitido alcanzar hitos tan relevantes para la Genética Humana como la secuenciación del primer genoma humano en el año 2001 o la caracterización del primer haplotipo humano por el consorcio *HapMap* (6,7). Esta técnica detecta variantes genéticas de pequeño tamaño, realizando de 96 a 384 reacciones en paralelo, lo que conlleva un incremento en el tiempo y repercute en el incremento del precio por base secuenciada (8).

Por otra parte, los mapas genéticos mediante el análisis de ligamiento (*linkage analysis*) y la utilización de marcadores microsatélites en familias consanguíneas detectan la relación lineal entre genes localizados en un mismo cromosoma para estudiar la segregación de un carácter. Sin embargo, estas técnicas no permiten la detección de nuevas variantes patogénicas. Los estudios de asociación genómica (Genome-Wide Association Studies o GWAS) son capaces de identificar la localización cromosómica de genes potencialmente candidatos, en aquellas familias con numerosos miembros afectados (8,9). Estas técnicas se centran en el análisis de pequeños grupos de genes que son seleccionados previamente sobre la base de una historia clínica y pruebas funcionales (2,3).

Desde el año 2005 existe un gran avance en las técnicas moleculares. El desarrollo de la secuenciación masiva de alto rendimiento (*high-throughput sequencing* o HTS) permite la secuenciación en paralelo de múltiples fragmentos de ADN que, a diferencia de otras técnicas de secuenciación, generan una gran cantidad de datos en un tiempo más reducido y a un coste menor y constituyen una alternativa eficaz en el diagnóstico molecular (8-10). El proyecto *1000 Genomes* fue pionero en emplear esta tecnología, determinado la localización y frecuencias alélicas de más de 15 millones de *Single Nucleotide Variants* (SNVs), un millón de inserciones y deleciones y 20.000 variantes estructurales (11).

### Generalidades

De manera general, todas las plataformas de HTS comparten las siguientes características (12,13):

- Se genera una librería donde el ADN se fragmenta al azar y se unen los adaptadores específicos (*index*) para identificar cada muestra, posteriormente se purifican los segmentos a partir de los que se secuencian.
- La amplificación de la librería (mediante PCR) se produce tras el anclaje del fragmento de ADN, a través de sus adaptadores, a una superficie sólida como son las microesferas o directamente a la placa de secuenciación. Esos fragmentos se agrupan juntos (*clusters*) para su posterior secuenciación.
- La secuenciación y la detección de las pares de bases (pb) ocurren al mismo tiempo en todas las moléculas de ADN (secuenciación masiva y paralela).
- Las lecturas generadas (*reads*) son cortas y apareadas. Existen dos tipos: *mate-pairs* de > 600 pares de bases (pb) (a partir de fragmentos conocidos de ADN) o *paired-end* de < 300 pb (de los cuales se secuencian el final de ambos extremos). Un aspecto importante es la denominada profundidad de lectura (*coverage*), que es el número de veces que cada base del

genoma está presente en las lecturas. Es uno de los factores determinantes para evaluar la fiabilidad del nucleótido asignado a esa posición del genoma.

- El análisis computacional es primordial. Los datos de la secuencia generada se alinean frente a una secuencia de referencia, que es el genoma de referencia humano (GRCh37/HG19), elaborado por el Centro Nacional para la Innovación Biotecnológica (NCBI). Este paso es esencial, debido a que la calidad del alineamiento y del ensamblaje respecto a la referencia evita tanto falsos positivos (secuencias alineadas incorrectamente) o falsos negativos (secuencias no alineadas).
- Se requieren algoritmos probabilísticos bioinformáticos (Picard, GATK) para filtrar las variantes y programas de anotación para procesar la gran cantidad de datos generados. Estos algoritmos emplean modelos bayesianos que calculan la probabilidad condicional de los nucleótidos en cada posición en función de variables como el número de lecturas y la calidad en la asignación de la base, entre otros parámetros (14).
- Las variantes seleccionadas se filtran y se comparan con diferentes bases de datos (*Minor allele frequency* < 1% y *Exome Variant Server*) (NHLB) y los resultados obtenidos se visualizan con determinadas herramientas como *Integrative Genomics Browser* (IGV). Las clasificaremos según su posibilidad de ser causantes de la enfermedad según las guías de práctica clínica del Colegio Americano de Genética, Genómica y Patología Molecular (15).

## Aplicaciones

Esta tecnología ofrece múltiples aplicaciones como la secuenciación del transcriptoma completo (RNA-Seq), identificación de microRNAs, estudios de interacción proteína-DNA (ChIP-seq) o estudios de metilación. Las aplicaciones principales son las siguientes (2):

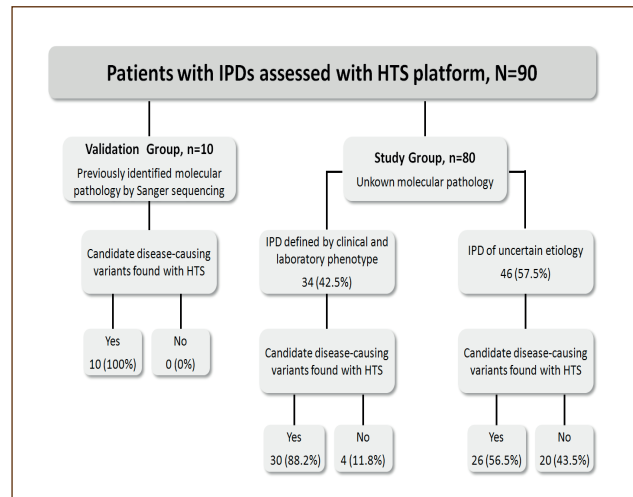
- Paneles de genes: en ellos se secuencia un subconjunto limitado de genes. Es un método rápido y barato respecto al Sanger y puede ser una aproximación diagnóstica en la rutina diaria.
- Secuenciación del exoma/genoma completo (*whole-exome/genome sequencing*): consiste en secuenciar las regiones codificantes (exoma) y/o no codificantes del genoma. Es un procedimiento útil para aquellos casos con una alta sospecha de un trastorno genético, en el que no se han identificado mutaciones en los genes candidatos. Su análisis es muy complejo por la gran cantidad de datos generados (> 4.000 variantes/paciente).

Las principales limitaciones de la NGS son la dificultad para detectar inversiones, reordenamientos, grandes deleciones/inserciones, y/o grandes alteraciones estructurales (2,13). Además, se requiere de un análisis computacional, de algoritmos probabilísticos bioinformáticos (modelos bayesianos) y un sistema de análisis de filtrado de variantes genéticas para identificar aquellas potencialmente patogénicas. Es necesario la confirmación funcional mediante un modelo celular para definir una determinada variante como causante de una determinada enfermedad (2,8,15).

## Aplicación de la HTS en el diagnóstico de los TPH

En los últimos años, la mejora de las técnicas de secuenciación masiva de alto rendimiento (HTS) ha mejorado sustancialmente la correcta identificación y caracterización molecular de los trastornos genéticos (8,9). Nuestro grupo ha empleado la utilización de paneles de genes analizados mediante HTS, no solo en hemofilia A, B y enfermedad de von Willebrand, sino también en el diagnóstico molecular de los trastornos raros de la coagulación. El diagnóstico molecular se alcanzó en 101 de 102 pacientes con HA, HB y EVW, por tanto con un rendimiento del 99%, mientras que en los trastornos raros de la coagulación se identificó la variante genética causante de la enfermedad en los 20 pacientes analizados (26,27).

Por otra parte, también hemos diseñado un panel de 71 genes involucrados en la etiopatogenia de los TPH, que mostraba un concordancia del 100% al identificar la variante genética causante de un TPH en 10 pacientes que habían sido previamente caracterizados por secuenciación convencional tipo Sanger (18,19). Una vez validado, el análisis de este panel mediante HTS se ha implementado prospectivamente en el diagnóstico de rutina de 80 pacientes con sospecha de TPH (20). En este estudio, 34 pacientes (42,5%) tenían un fenotipo específico de TPH (Figura 1). El rendimiento global para identificar la alteración molecular subyacente se alcanzó en el 70% de los casos, mejorando el 40% descrito previamente en la literatura (4,5). Esta sensibilidad se incrementó notablemente en el grupo de TPH con un fenotipo específico, permitiendo identificar la variante genética causante del TPH en el 90% de los casos. Sin embargo, en aquellos casos más difíciles de caracterizar, aquellos con una sospecha de TPH no englobado en una patología clara o fenotipo desconocido, el rendimiento diagnóstico alcanza



**Figura 1.** Grupo de TPH analizados mediante HTS. Noventa pacientes no relacionados con sospecha de TPH fueron incluidos en el estudio y se clasificaron en 2 grupos: grupo de validación (10 TPH cuya alteración molecular se había identificado previamente por Sanger) y grupo de estudio (80 pacientes sin alteración molecular conocida).

un 60%. Además identificamos 57 variantes genéticas en 29 genes diferentes y el 70% fueron nuevas (20).

Una de las ventajas del empleo de esta tecnología es que al facilitar el diagnóstico correcto de nuestros pacientes contribuye a dirigir un tratamiento óptimo y personalizado. Un claro ejemplo fue lo ocurrido en un niño de 5 años en el que el diagnóstico inicial de una trombocitopenia inmune refractaria a múltiples líneas de tratamiento enmascaró el diagnóstico de un síndrome de Wiskott-Aldrich. El empleo del panel de 71 genes permitió la identificación de una nueva variante en el gen WAS, confirmando dicho diagnóstico. Finalmente el niño fue sometido a un trasplante de médula ósea (21). Además, nos ha permitido identificar trastornos menos reconocidos como deficiencias en actinina, filamina o sitosterolemia. Así como la caracterización de 4 nuevas variantes genéticas en *RASGRP2* compatibles con los primeros casos de TG-like en España (22,23).

Por otra parte, existen otros grupos internacionales trabajando en esta misma línea, El grupo liderado por el Prof. Willen H. Ouwehand (University of Cambridge, Reino Unido) referente del consorcio BRIDGE-BPD y Thrombogenomics, y aplica la tecnología HTS (paneles de genes y exoma) para diagnosticar casos complicados de TPH, lo que les ha llevado a descubrir mutaciones hasta ahora inéditas (24). El segundo grupo está liderado por el Prof. SP Watson (Universidad de Birmingham) y lleva a cabo el proyecto GAPP (*Genotyping and Phenotyping of Platelets*) y es otro buen ejemplo de la aplicación de esta tecnología para la búsqueda de nuevos genes y mutaciones causantes de trombocitopenias hereditarias (25,26).

### Perspectivas de futuro

La implantación de los paneles de genes en la rutina diaria es un hecho consolidado. En los casos de TPH en los que no se ha identificado ninguna alteración en los genes descritos hasta la fecha, sería idóneo llevar a cabo la secuenciación y el análisis del exoma completo (WES) para identificar nuevos genes involucrados en la etiopatogenia de estas enfermedades. Está tecnología ya ha sido empleada con muy buenos resultados (24-27). En este contexto, pretendemos que la aplicación de la metodología de secuenciación del exoma se lleve a cabo de manera automatizada y en la práctica clínica habitual, para aquellos pacientes más difíciles y complejos de diagnosticar. Así podremos estudiar las variantes genéticas los pacientes con TPH de la Península Ibérica y poder compararlos, tanto sus características clínicas como genéticas con el resto de pacientes en Europa, principalmente británicos.

### Conclusiones

El empleo de la metodología de HTS, en sus distintas modalidades ha permitido mejorar el rendimiento diagnóstico de los TPH, identificar nuevos genes relacionado con la etiopatogenia de estas enfermedades y profundizar en el conocimiento científico de los mismos.

### Bibliografía

1. Nurden AT, Nurden P. Congenital platelet disorders and understanding of platelet function. *Br J Haematol* 2014;165:165-78.

2. Bastida JM, Hernández-Rivas JM, González-Porras JR. Novel approaches for diagnosing inherited platelet disorders. *Med Clin* 2017;148:71-77

3. Gresele P, Bury L, Falcinelli E. Inherited platelet function disorders: algorithms for phenotypic and genetic investigation. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:292-305.

4. Sánchez-Guiu I, Antón AI, Padilla J, Velasco F, Lucia JF, Lozano M, et al. Functional and molecular characterization of inherited platelet disorders in the Iberian Peninsula: results from a collaborative study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:213.

5. Watson SP, Lowe GC, Lordkipanidze M, Morgan NV. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders. *J Thromb Haemost* 2013;11:351-63.

6. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51.

7. International HapMap Consortium. A Haplotype Map of the Human Genome. *Nature* 2005;437:1299-320.

8. Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med* 2014;370:2418-25.

9. de Koning TJ, Jongbloed JD, Sikkema-Raddatz B, Sinke RJ. Targeted next-generation sequencing panels for monogenetic disorders in clinical diagnostics: the opportunities and challenges. *Expert Rev Mol Diagn* 2015;15:61-70.

10. Sikkema-Raddatz B, Johansson LF, de Boer EN, Almomani R, Boven LG, van den Berg MP, et al. Targeted next-generation sequencing can replace Sanger sequencing in clinical diagnostics. *Hum Mutat* 2013;34:1035-42.

11. 1000 Genomes Project Consortium. Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, Korbel JO, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015;526:68-74.

12. Linnarsson S. Recent advances in DNA sequencing methods – general principles of sample preparation. *Exp Cell Res* 2010;316:1339-43.

13. Rizzo JM, Buck MJ. Key principles and clinical applications of “next-generation” DNA sequencing. *Cancer Prev Res* 2012;5:887-900.

14. Horner DS, Pavesi G, Castrignanò T, De Meo PD, Liuni S, Sammeth M, ET AL. Bioinformatics approaches for genomics and post genomics applications of next-generation sequencing. *Brief Bioinform* 2010;11:181-97.

15. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.

16. Bastida JM, González-Porras JR, Jiménez C, Benito R, Ordoñez GR, Álvarez-Román MT, et al. Application of a molecular diagnostic algorithm for haemophilia A and B using next-generation sequencing of entire F8, F9 and VWF genes. *Thromb Haemost* 2017;117:66-74.

17. Bastida JM, del Rey M, Lozano ML, Sarasquete ME, Benito R, et al. Design and application of a 23-gene panel by next-generation sequencing for inherited coagulation bleeding disorders. *Haemophilia* 2016;22:590-7.

18. Bastida JM, Del Rey M, Benito R, Sánchez-Guiu I, Peñarrubia MJ, Fisac R, et al. Design and validate of next-generation sequencing panel for inherited platelet disorders. *Blood* 2014;124:4210.

19. Bastida JM, del Rey M, Benito R, Sánchez-Guiu I, Riesco S, et al. Usefulness of targeted next-generation sequencing in inherited platelet disorders with unspecific phenotype. *Haematologica* 2015;100:186.

20. Bastida JM, Lozano ML, Benito R, Janusz K, Palma-Barqueros V, Del Rey M, et al. Introducing high-throughput sequencing into main-

- stream of genetic diagnosis practice in inherited platelet disorders. *Haematologica* 2017 (Under 2<sup>o</sup> review).
21. Bastida JM, Del Rey M, Revilla N, Benito R, Perez-Andrés M, González B, et al. Wiskott-Aldrich syndrome in a child presenting with macrothrombocytopenia. *Platelets* 2016;1-4 [Epub ahead of print].
  22. Lozano ML, Cook A, Bastida JM, Paul DS, Iruin G, Cid AR, et al. Novel mutations in RASGRP2 encoding for CalDAG-GEFI abrogate Rap1 activation causing platelet dysfunction. *Blood* 2016;128:1282-9.
  23. Sevivas T, Bastida JM, Paul D, Caparros E, Palma-Barqueros V, Coucelo M, et al. Identification of two novel mutations in RASGRP2 affecting platelet CalDAG-GEFI expression and function in patients with bleeding diathesis. *Platelets* 2017 (Accepted).
  24. Simeoni I, Stephens JC, Hu F, Deevi SV, Megy K, Bariana TK, et al. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood* 2016;127:2791-803.
  25. Leo VC, Morgan NV, Bem D, Jones ML, Lowe GC, Lordkipanidzé M, et al; UK GAPP Study Group. Use of next-generation sequencing and candidate gene analysis to identify underlying defects in patients with inherited platelet function disorders. *J Thromb Haemost* 2015;13:643-50.
  26. Johnson B, Lowe GC, Futterer J, Lordkipanidzé M, MacDonald D, Simpson MA, et al; UK GAPP Study Group. Whole exome sequencing identifies genetic variants in inherited thrombocytopenia with secondary qualitative function defects. *Haematologica* 2016;101:1170-9.
  27. Savoia A. Molecular basis of inherited thrombocytopenias: an update. *Curr Opin Hematol* 2016;23:486-92.

## Genética en hemofilia

V. Jiménez Yuste, M.<sup>a</sup> T. Álvarez Román, M. Martín Salces  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

### Introducción

La hemofilia A y B son enfermedades con una tendencia hemorrágica causada por la deficiencias de factor VIII (FVIII) y factor IX (FIX) respectivamente (1). Ambas son trastornos de la coagulación de origen genético que se transmiten de forma recesiva ligada al cromosoma X (2). La fisiopatología de esta enfermedad se basa en la generación insuficiente de trombina por el complejo IXa/VIIIa en la vía intrínseca de la coagulación, impidiendo así una correcta hemostasia (3). La identificación de la alteración genética subyacente en el gen del FVIII (*F8*) y del FIX (*F9*) es crucial para el estudio de portadoras y estudio prenatal, así como en la valoración del riesgo de desarrollo de inhibidor (2,4). Asimismo, existiría un posible papel en la predicción del éxito de la inmunotolerancia y el tratamiento futuro basado en la terapia génica (5).

### Hemofilia A

La hemofilia A (HA) es una enfermedad monogénica causada por variantes patológicas en el gen *F8* encargado de codificar la proteína del FVIII. El gen del FVIII fue clonado en los años 80 por Gitschier y cols. (6). Es uno de los genes más grandes y complejos con tamaño de 187 Kb y se encuentra situado en el brazo largo del cromosoma X en la banda más distal (Xq28). Consta de 26 exones que varían de tamaño desde 69 pares de bases (exón 26) hasta 3.1 Kb (exón 14) dando lugar a un mRNA de 9 Kb, incluyendo 7053 nucleótidos codificantes. La mayor parte del exón 26 corresponde a una secuencia transcrita y no traducida. De los 25 intrones, 6 tienen más de 14 kb, uno de estos, es el intrón 22, que a su vez contiene dos genes denominados *F8A* y *F8B* que no parecen tener ninguna vinculación fisiológica con el gen huésped. *F8B* se transcribe en la misma dirección que el gen FVIII y da lugar a un mRNA de 2,5 Kb que incluye un exón propio y los exones 23 a 26 del gen FVIII. Por su parte, el gen *F8A* no contiene intrones y se transcribe en sentido opuesto (6).

### Defectos genéticos en la hemofilia A

La hemofilia A presenta una heterogeneidad alélica con variantes patológicas identificadas a lo largo de todo el gen, aunque suelen agruparse en los dominios A1, A2 y A3. La mayoría de las variantes patológicas en la HA pueden reducir la síntesis o secreción de FVIII o alterar su actividad como cofactor. Un pequeño grupo de variantes patológicas se localizan en los dominios A3, C1 y C3 y se asocian con una unión anómala al Factor von Willebrand (FVW) que actúa como transportador del FVIII, dando como

resultado una proteólisis y/o aumento del aclaramiento plasmático del FVIII (7).

Se han descrito más de 2000 variantes del gen *F8* en la base de datos EAHAD-DB *coagulation factors database* (8).

La mayoría de los casos de hemofilia A (66,5%) se asocian a variantes de un único nucleótido (*single nucleotide variants, SNVs*). De estas SNVs, las mutaciones con cambio de sentido (*missense mutations*) son las más frecuentes en todos los tipos de gravedad de la enfermedad, siendo las mutaciones que generan un codón de parada (*nonsense mutations*) y las mutaciones en lugares de corte y empalme entre intrones y exones (*splice site mutations*) las más frecuentes asociadas a la hemofilia A grave (HAG). El resto de variantes patológicas de la HA incluyen deleciones (23%), duplicaciones (4,8%), inserciones (1,6%) e inserciones-deleciones (*indels*) en un 1,3%. La HAG presenta una mayor proporción de deleciones en relación con la HA leve (HAL) y HA moderada (HAM). En la HAM y HAL la mayoría de las variantes patológicas se localizan en los dominios A y C, mientras que en la HAG aproximadamente el 35% se localizan en el dominio B (2).

Mención aparte merecen la inversión del intrón 22 e intrón 1. Aproximadamente el 45% de las variantes patológicas de la HAG son debidas a una inversión intracromosomal en el intrón 22, que es el resultado de una recombinación espontánea entre una secuencia dentro del intrón 22 del *F8* y una de las dos secuencias homólogas localizadas aproximadamente 450 kb *upstream* del gen *F8* (9). Esta inversión aparece de forma espontánea durante la meiosis en las células germinales masculinas. Una inversión similar ocurre entre una secuencia homóloga del intrón 1 que existe 140 kb *upstream* del gen *F8* y que aparece en el 1-2% de los casos de HAG (10). Esto hace que generalmente en el estudio de las variantes patológicas de la HAG se realice el análisis inicialmente de la inversión de los intrones 22 y 1 antes de la secuenciación del gen completo.

También es importante destacar que con los protocolos diagnósticos actuales es posible identificar las variantes patológicas en el 95% de los casos de HA. El 5% restante puede ser en parte debido a errores diagnósticos en caso de EVWD tipo 2N, por que se recomienda en estos casos el diagnóstico molecular en casos de HAL o HAM sin mutación encontrada. También puede deberse a mosaicismos en la línea germinal o tisulares, pero en estos casos no existen antecedentes familiares de hemofilia. De forma adicional existen casos raros de deficiencia combinada de factor V (FV)/FVIII por alteración en los genes MCFD2 (*multiple coagulation factor deficiency 2*) y LMAN1 (*lectin, mannose binding 1*) que son los mediadores de la secreción de FVIII y FV desde las células endoteliales y hepatocitos, respectivamente. También pueden



encontrarse variantes patológicas fuera de la región codificante del gen *F8*, como ha sido demostrado recientemente con técnicas de secuenciación masiva en casos de HAL y HAM, identificando variantes intrónicas que presumiblemente provoquen una alteración de corte y empalme en el RNA mensajero (*mRNA splicing*) (2).

## Hemofilia B

La hemofilia B (HB) es una enfermedad hemorrágica causada por una alteración cuantitativa o cualitativa del factor IX (FIX) de la coagulación (11). Al igual que la HA es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X. La menor incidencia de la HB en relación con la HA esta probablemente relacionada con el menor tamaño del gen en comparación al gen *F8* (34 kb vs. 187 kb) y así como al menor número de inversiones, tal y como se asocian en el caso de la HAG (11). La HB se asocia exclusivamente con variantes patogénicas en gen de *F9* que se encuentra localizado en el brazo en el brazo largo del cromosoma X (Xq27), y que consta de 8 exones dando lugar a un mRNA de 2,8 Kb (2).

El espectro mutacional de la HB ocurre a lo largo de todo el gen *F9* incluyendo el promotor 3' UTR y son de naturaleza heterogénea. La base de datos de variantes patológicas (cita de la base de datos) describe más de 1000 variantes patológicas asociadas a la HB (8). La mayoría son sustituciones aisladas de nucleótidos (73%), con variantes con cambio de sentido (*missense mutations*) en la mayoría de las HB leves (HBL) y moderadas (HBM) y mutaciones que generan un codón de parada (*nonsense mutations*) asociadas a los casos de HB grave (HBG). De forma adicional se han descrito deleciones (16,3%), inserciones (3,3%), indels (1,5%) y duplicaciones (0,4%). A diferencia de la HA no se han descrito inversiones genéticas asociadas a la HB. La mayoría de las variantes se localizan en el exón 8 (56%) que es mayor de tamaño y sintetiza el dominio funcional serinproteasa del FIX activo de la coagulación (11).

En el 2% de los casos de la HB se caracterizan por una presentación inicial de deficiencia grave o moderada que en el momento de la pubertad llega incluso a normalizar los niveles de FIX. Esta forma se define como HB Leyden y se asocia con variantes en el promotor proximal del *F9* que alteran los sitios de unión de uno de los tres factores de transcripción HNF (*hepatic nuclear factor 4a*), C/EBP (*CCAATT enhancer-binding protein*) o ONECUT1/2. La recuperación fenotípica observada en estos pacientes se relaciona con la activación mediada hormonalmente sobre elementos que responden a los andrógenos o factores de crecimiento que aumenta la expresión del gen *F9* (12).

Al igual que la HA la tasa de identificación de las alteraciones genéticas en la HB es superior al 95%. Algunos casos raros de deficiencia múltiple de factores vitamina K dependiente (VKCFD) pueden ser confundidos con HB, pero en estos casos la disminución asociada de protrombina, factor VII (FVII), FIX y factor X (FX) hace fácil el diagnóstico. Se han identificado algunas variantes intrónicas responsables de la ausencia de mutación en algunos casos de HB. Adicionalmente en algunas familias con HBL y HBM se han identificado variantes silentes de un único nucleótido que intervienen en los lugares de corte y empalme o afectando la transcripción del mRNA del gen *F9* (2).

## Importancia de las alteraciones genéticas

Aparte de la mencionada relevancia en el consejo genético, tanto en el estudio de portadoras y estudio prenatal, en la actualidad conocemos el papel relevante que juega el conocimiento de las diferentes variantes patológicas en los pacientes con hemofilia.

El desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al factor VIII (FVIII) o factor IX (FIX) constituye en la actualidad la complicación más grave e importante del tratamiento sustitutivo con concentrados de factores de la coagulación, conformando el mayor reto en el tratamiento de los pacientes con hemofilia (13).

En relación con la etiopatogenia, mucho se ha especulado acerca de cuáles son las causas que condicionan la aparición de anticuerpos inhibidores. Dentro de los factores genéticos, se han implicado los relacionados con el origen étnico de los pacientes (14), historia familiar de desarrollo de inhibidores (14) y fundamentalmente relacionados con el tipo de alteración genética que condiciona la hemofilia (15).

Las alteraciones moleculares a nivel del gen *F8* han demostrado que son el factor de riesgo de desarrollo de inhibidores (16-18). Actualmente es posible estratificar los diferentes tipos de mutación y su prevalencia de desarrollo de inhibidor. Aquellas mutaciones que asocian una ausencia de proteína se asocian con un mayor riesgo de inhibidor (19). Aunque el riesgo absoluto y relativo de desarrollo de inhibidor de las diferentes variantes patológicas varía entre los diferentes estudios está demostrado que las mutaciones con mayor riesgo de inhibidor son las grandes deleciones con una prevalencia que varía entre el 42% y el 74%. Estos pacientes no solo son los que tienen un mayor riesgo de desarrollo de inhibidor (OR 3.57), sino que además el inhibidor suele ser de alto título (OR 5.16) (20). En todas las demás *null mutations* (inversión del intrón 22 o 1, *nonsense* y mutaciones *splice site*, pequeñas deleciones e inserciones fuera de secuencias de repetición de adenina) la incidencia de inhibidores varía en una ventana entre el 14% y el 36%. Mutaciones *missense*, pequeñas inserciones/deleciones dentro de secuencias de repetición de adenina y mutaciones *splice site* no conservadas, se consideran de bajo riesgo de desarrollo de inhibidor con una frecuencia inferior al 5%. El desarrollo de inhibidor es menos frecuente en pacientes con HAL y HAM ya que generalmente están causadas por mutaciones *missense*. Se han identificado 19 mutaciones *missense* asociadas con desarrollo de inhibidor en este grupo de pacientes, indicando que estos cambios puntales de aminoácidos muestran una elevada inmunogenicidad (21). La posición, el tipo de sustitución, y las características físico químicas del aminoácido alterado pueden influir en el desarrollo de inhibidor. Estas mutaciones se localizan fundamentalmente dentro de las regiones que codifican la cadena ligera y en el dominio A2 del *F8*. La baja incidencia de inhibidores en la HB, en torno al 1,5-3% de los casos, está relacionada porque la mayoría de las mutaciones son capaces de producir proteína capaz de producir tolerancia, aunque no sea funcional. La mayoría de los pacientes que desarrollan inhibidor en la HB, tienen mutaciones *nonsense* y grandes deleciones.



## Consideraciones finales

El diagnóstico genético en el laboratorio de las variantes patológicas de la HA y HB ha supuesto un gran avance desde la caracterización de los genes que codifican el FVIII y FIX en los años ochenta. Este conocimiento ha permitido trasladar estos avances en el diagnóstico y tratamiento de ambas enfermedades. El diagnóstico molecular permite conocer el estado de portadoras, establecer el diagnóstico prenatal y predecir el desarrollo de inhibidor.

Sin lugar a dudas el futuro de la enfermedad pasará por la curación mediante la terapia génica u otras técnicas como la edición genética. Para llegar a este fin el conocimiento de las alteraciones moleculares causantes de la hemofilia ha supuesto la primera piedra en este camino que actualmente está a punto de ser una realidad.

## Bibliografía

- Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias - from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001;344(23):1773-9.
- Swystun LL, James PD. Genetic diagnosis in hemophilia and von Willebrand disease. *Blood Rev* 2017;31(1):47-56.
- Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med* 1994;330(1):38-47.
- Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2006;12(6):15-22.
- Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, Rocino A, Grandone E, Mannucci PM, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1809-15.
- Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, et al. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* 1984;312(5992):326-30.
- Li JN, Carrero IG, Dong JF, Yu FL. Complexity and diversity of F8 genetic variations in the 1000 genomes. *J Thromb Haemost* 2015;13(11):2031-40.
- EAHAD. Available at: <http://www.factorviii-db.org/>
- Rossetti LC, Radic CP, Abelleiro MM, Larripa IB, De Brasi CD. Eighteen years of molecular genotyping the hemophilia inversion hotspot: from southern blot to inverse shifting-PCR. *Int J Mol Sci* 2011;12(10):7271-85.
- Bagnall RD, Waseem N, Green PM, Giannelli F. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood* 2002;99(1):168-74.
- Dolan G, Benson G, Duffy A, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Lambert T, et al. Haemophilia B: Where are we now and what does the future hold? *Blood Rev* 2017.
- Crossley M, Ludwig M, Stowell KM, De Vos P, Olek K, Brownlee GG. Recovery from hemophilia B Leyden: an androgen-responsive element in the factor IX promoter. *Science* 1992;257(5068):377-9.
- Leissinger CA. Inhibitor development in patients with hemophilia: an overview. *Semin Hematol* 2006;43(2-4):S1-2.
- Astermark J, Berntorp E, White GC, Kroner BL. The Malmo International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in hemophilia patients. *Haemophilia* 2001;7(3):267-72.
- Oldenburg J, El-Maarri O, Schwaab R. Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes. *Haemophilia* 2002;8 Suppl 2:23-9.
- Goodeve A. The incidence of inhibitor development according to specific mutations--and treatment? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14-1:S17-21.
- Saint-Remy JM, Lacroix-Desmazes S, Oldenburg J. Inhibitors in haemophilia: pathophysiology. *Haemophilia* 2004;10-4:146-51.
- Oldenburg J, Schroder J, Brackmann HH, Muller-Reible C, Schwaab R, Tuddenham E. Environmental and genetic factors influencing inhibitor development. *Semin Hematol* 2004;41(1-1):82-8.
- Goodeve AC, Pavlova A, Oldenburg J. Genomics of bleeding disorders. *Haemophilia* 2014;20(4):50-3.
- Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, de Groot PG, Margaglione M, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012;119(12):2922-34.
- Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood* 2013;122(11):1954-62.

## Genética en trombosis

S. López<sup>1</sup>, J. M. Soria<sup>1</sup>, J. C. Souto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Genómica de las Enfermedades Complejas-IIB Sant Pau. <sup>2</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

### Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa es un problema importante de salud, pues es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en los países industrializados. La incidencia anual de trombosis venosa es de 1-2 por cada 1.000 individuos y presenta una tasa elevada de recurrencia (5% por año) (1). Según datos epidemiológicos, unas 500.000 personas mueren cada año en Europa y unas 300.000 mueren en Estados Unidos por esta patología. Un 20% de los pacientes sufre el síndrome posttrombótico, que deja al paciente incapacitado de por vida. El 6% de los pacientes muere a los pocos días tras el evento tromboembólico y un 20% muere durante el primer año.

Actualmente, los principales mecanismos que conducen al desarrollo de un trombo patológico incluyen la estasis e hipoxemia, la activación del endotelio, la activación de la inmunidad innata (incluyendo monocitos y granulocitos) y adquirida, la activación de las plaquetas, la concentración y naturaleza de las micropartículas y la concentración de las proteínas pro- y anticoagulantes (2).

### Genética de la trombosis venosa

En el año 1956, se hizo referencia por primera vez al carácter heredable de la enfermedad tromboembólica venosa (3). Este hecho dio lugar al concepto de trombofilia como la tendencia a desarrollar eventos tromboembólicos venosos en miembros de una misma familia. Sin embargo, no fue hasta 1965 cuando Egeberg identificó el primer defecto genético asociado a trombosis venosa en una proteína de la hemostasia. Concretamente, caracterizó una deficiencia parcial de antitrombina (AT) como autosómica dominante asociada a trombosis venosa en varios miembros de una familia (4). La AT es un anticoagulante natural de la cascada de la coagulación, codificada por el gen *SERPINC1*, en el que se han descrito cientos de mutaciones privadas. La deficiencia heterocigota de AT es poco frecuente en la población (0,02%) y produce un efecto severo en el fenotipo. Está asociada a un riesgo trombótico 10 veces superior al de la población general.

Cuatro años más tarde se reportó el gen *ABO*, que codifica las proteínas del grupo sanguíneo, como otro locus asociado a la trombosis venosa. El grupo sanguíneo no-O se asoció a mayor riesgo de trombosis que el grupo O. Posteriormente, se reportó que los alelos B y A1 confieren 2 veces más riesgo de trombosis que los alelos O y A2. El grupo ABO es el factor genético de riesgo trombótico más común en la población. Actualmente, sabemos que contribuye, en parte, al riesgo trombótico a través de la influencia que ejerce

sobre los niveles del factor von Willebrand (vWF) y del factor VIII de la coagulación (FVIII), aunque se sospecha que también podría contribuir al riesgo trombótico a través de otros mecanismos. Por otro lado, los niveles elevados de vWF y de FVIII también son factores de riesgo de trombosis independientes del grupo ABO (5).

En los años ochenta se identificaron otros defectos genéticos en otras dos proteínas anticoagulantes del sistema hemostático asociados al riesgo trombótico, la proteína C (PC) y la proteína S (PS) (5). Al igual que ocurre con la AT, los déficits genéticos identificados en estos dos inhibidores de la coagulación atienden a deficiencias heterocigotas que producen un déficit parcial de PC y PS. Se han descrito cientos de mutaciones privadas en los genes estructurales *PROC* y *PROS1*, que codifican para la PC y la PS, respectivamente. Estas mutaciones están presentes en muy baja frecuencia en la población, pero ejercen un fuerte efecto sobre el fenotipo, ya que los portadores de la mutación tienen 8-10 veces más riesgo de sufrir eventos trombóticos. La deficiencia de PC y PS se ha identificado en el 2-3% de pacientes con trombosis venosa.

Durante este tiempo, la trombosis se consideraba una enfermedad monogénica en la que el defecto genético presente condicionaba la expresión clínica observada. En el año 1993, Dahlbäck et al. describieron un nuevo fenotipo llamado resistencia a la proteína C activada (RPCa) en tres familias con trombosis venosa (6). Poco después, Bertina et al. mostraron que el fenotipo de RPCa co-segregaba con una mutación en el gen *F5* (FV Leiden; FVL) que afectaba al lugar donde la PCa proteoliza el FV de la coagulación para inactivarlo (7). De esta manera, el FV mostraba resistencia a la proteólisis por parte de la PCa, con lo cual se favorecía un fenotipo procoagulante. El FVL, a diferencia de las mutaciones anteriormente descritas en las proteínas anticoagulantes, es una mutación de elevada frecuencia en población caucásica (5%), por lo que se puede considerar un polimorfismo. En otras etnias (p. ej. asiática, africana) esta mutación es extremadamente rara. El FVL ejerce un efecto moderado sobre el fenotipo, pues los portadores de la mutación tienen 5 veces más riesgo trombótico. Es el defecto genético más frecuente en los pacientes con trombosis, pues se encuentra en el 15-25% de estos pacientes.

Tres años después de la identificación del FVL, el mismo laboratorio describió la mutación G20210A en la región 3'UTR del gen *F2* que codifica para la protrombina en un estudio con familias con trombofilia inexplicada (8). Al igual que el FVL, la mutación G20210A es frecuente en población caucásica e inexistente en otras etnias. También confiere un riesgo trombótico moderado, 3-4 veces superior a la población general y está presente en un 6-16% de pacientes con trombosis venosa. El alelo de riesgo incrementa

los niveles plasmáticos de protrombina, que aumentan la generación de trombina y promueve un estado procoagulante. Tanto FVL como G20210A se puede encontrar en homocigosis.

### La trombosis venosa como enfermedad compleja

Tras la caracterización de FVL y G20210A como defectos genéticos frecuentes en la población, la búsqueda de nuevos polimorfismos que ayudaran a explicar el riesgo de trombosis se convirtió en foco de estudio, lo que fue cambiando el concepto de herencia monogénica de esta patología. Además, se sugirió que la combinación de dos o más defectos genéticos muy prevalentes en la población y con poco efecto en el fenotipo podría aumentar el riesgo trombótico (9). Poco después, en el año 1999, Rosendaal describió la trombosis como una enfermedad compleja y multifactorial (10). Este concepto cambió el paradigma de la genética de la trombosis como enfermedad monogénica (modelo de herencia mendeliana simple con un patrón autosómico dominante) a una enfermedad poligénica en la que además del efecto aditivo de múltiples genes, la interacción con el ambiente contribuye a la susceptibilidad individual.

### Heredabilidad de la trombosis venosa

Los factores genéticos juegan un papel muy importante en el desarrollo de la trombosis venosa, pues se ha estimado su heredabilidad en torno a un 60% (11,12). Esto significa que una proporción importante de la variabilidad del riesgo de sufrir trombosis es atribuible a los genes. Sin embargo, es la interacción entre estos genes y la interacción de los genes con el ambiente lo que determinará el riesgo concreto y precipitará los eventos trombóticos. Por ello, ante una misma base genética, la expresión clínica de la trombosis puede ser muy variable, con diferentes grados de penetrancia ante un mismo defecto genético. Además, la afectación clínica suele ser discontinua, es decir, la mayoría de pacientes con trombosis han sufrido eventos trombóticos separados en el tiempo, lo que sugiere la existencia de factores ambientales desencadenantes (p. ej. inmovilización, cirugía, trauma, embarazo, puerperio, anticoagulante lúpico, tratamiento hormonal y cáncer) que ante una base genética de riesgo favorezca el desarrollo de un trombo patológico.

### Riesgo de trombosis venosa como fenotipo continuo

El concepto “enfermedad” en trombosis también ha sufrido un cambio de paradigma importante. La trombosis ya no se considera meramente un fenotipo dicotómico, siendo posible plantearse el riesgo a padecerla como un fenotipo continuo en el que se contempla también la susceptibilidad individual a la enfermedad en individuos asintomáticos. En este modelo, la enfermedad aparece cuando el sujeto supera el umbral de riesgo.

### Fenotipos intermediarios de la trombosis venosa

Además de los factores genéticos y ambientales, se han descrito fenotipos intermediarios cuantitativos relacionados con la trombosis y la hemostasia que también actúan como factores de riesgo

trombótico. Los fenotipos intermediarios, al estar estos más “cercanos” a los genes que la propia enfermedad, proporcionan mayor potencia en los análisis genéticos para identificar nuevos *loci* de riesgo. Además, se pueden cuantificar tanto en pacientes como en individuos sanos, lo que proporciona un espectro cuantitativo más amplio. Los fenotipos intermediarios también son complejos y, por tanto, su variabilidad fenotípica también depende de la interacción de los genes y el ambiente. Gracias a los estudios basados en familias, sabemos que entre individuos sanos la variabilidad en los niveles plasmáticos de los factores hemostáticos presenta un grado importante de segregación entre individuos relacionados. En este sentido, se ha reportado la heredabilidad de algunos fenotipos intermediarios de la trombosis (Tabla I).

### Estudios genómicos en trombosis venosa

En los últimos 20 años se han llevado a cabo gran número de estudios familiares y poblacionales caso-control basados en el análisis tanto de genes candidatos, como de ligamiento genético y de asociación (GWAS) a nivel de todo el genoma, con el objetivo de elucidar la base genética tan importante que subyace al riesgo de trombosis. Gracias a estos estudios y a la introducción de técnicas genéticas de alto rendimiento, como la secuenciación masiva, los *arrays* de genotipación y los *arrays* de expresión génica, en los últimos años se han propuesto múltiples *loci* asociados a trombosis venosa (5,13) (Tabla II). Algunos de estos *loci* confieren un riesgo elevado (entre 3,3-10) y son de baja frecuencia en la población (*minor allele frequency*, *MAF* 1%-5%): *F12*, *SERPINA10*, *SERPINC1* (AT Cambridge II), *F5* (FV Cambridge y FV Hong Kong). Otros *loci* se han identificado como variantes comunes (*MAF* > 5%) de bajo riesgo trombótico (entre 1,15-1,50): *PROCR*, *VFW*, *FGG*, *F11*, *GP6*, *HIVEP1*, *KNG1*, *TSPAN15*, *SLC44A2*. Además, se han descrito algunos *loci* con efecto protector: *F13A1*, *THBD*, *STXBP5*. También, mediante secuenciación se han descrito variantes muy raras (*MAF* < 0,5%), que representan más bien mutaciones privadas: FIX Padua (F9), protrombina Yukuashi y protrombina Belgrade (F2), FV Nara (F5). Igualmente, gracias a los estudios genómicos realizados en la era GWAS, se han reportado múltiples *SNPs* localizados en *loci* sugestivos de asociación con la trombosis, pendientes de confirmación: *ANX5*, *APOA4*, *BAI3*, *CYP4V2*, *SELE*, *F8*, *F9*, *F10*, *KLKB1*, *SERPINA1*, *IL1RN*, entre otros (Tabla III). A pesar de estos datos, solo conocemos una pequeña parte de la base genética que predispone a la trombosis (10-15%).

### Perfiles de riesgo tromboembólico y modelos predictivos

Como ya se ha comentado, el riesgo real de padecer un evento trombótico viene determinado por el peso global que aporta la combinación de distintos factores de riesgo presentes en un individuo, lo cual multiplica considerablemente el riesgo que sería atribuible a estos factores de forma individual (14). Por tanto, un polimorfismo por sí solo no tendrá un gran efecto sobre el riesgo real de padecer la enfermedad, sino que será el efecto conjunto y aditivo de los polimorfismos y sus interacciones con otras variantes genéticas y con el ambiente lo que determinará el riesgo real. Por este motivo, la concepción actual de los “factores de riesgo” está cambiando a lo

que llamamos los “perfiles de riesgo”. En la actualidad, los perfiles de riesgo se están integrando en modelos predictivos para estimar el riesgo individual de trombosis en diferentes contextos clínicos: en población general para estimar el riesgo de un primer evento trombotico o el riesgo de recurrencia, en pacientes oncológicos, en el embarazo, en cirugía general, en cirugía ortopédica o en pacientes hospitalizados. Recientemente, se ha demostrado que la combinación de factores genéticos y clínicos de riesgo trombotico mejora la capacidad predictiva de los modelos de estimación de riesgo de trombosis en la población general we have designed a new genetic risk score called Thrombo inCode (TiC(15,16).

### Enfoque multi-ómico de la trombosis venosa

Como ya se ha visto, los estudios a nivel de todo el genoma nos han permitido identificar múltiples variantes comunes (MAF  $\geq 5\%$ ) asociadas a la trombosis que, en su conjunto, explican una parte pequeña de la heredabilidad de esta patología. Por tanto, una proporción elevada de esta base genética está aún por identificar, lo que se conoce como “heredabilidad perdida” (17). La identificación de variantes de baja frecuencia ( $0,5\% < \text{MAF} < 5\%$ ) y variantes raras (MAF  $< 0,5\%$ ) en la población, con mayor efecto sobre el fenotipo, ayudará a descifrar parte de esta base genética. No obstante, el estudio únicamente de la secuencia del genoma nos proporciona información limitada sobre el mecanismo genético de una patología compleja. Por ello, el abordaje del estudio de las enfermedades complejas mediante una aproximación multi-ómica resulta actualmente un enfoque muy interesante (18). En este

contexto, la tendencia actual es integrar otras capas de información biológica que reflejen la realidad compleja de una patología y nos ayuden a entender los mecanismos fisiopatogénicos de una enfermedad. La primera capa hace referencia a la secuencia primaria o lineal del DNA. Ha sido hasta el momento la más estudiada y en la que se basan la mayoría de los estudios genéticos realizados hasta la fecha. La segunda capa hace referencia al epigenoma, es decir, todas aquellas modificaciones del DNA que no afectan a la secuencia primaria del genoma, pero que afectan a la expresión de los genes (p. ej. la metilación del DNA y los RNAs no codificantes (p. ej. miRNAs) que no se traducen a proteína pero que ejercen una función reguladora de la expresión génica). En epigenética se está actualmente trabajando en la identificación de miRNAs como biomarcadores de riesgo trombotico (19). En este campo, por el momento, hay pocos estudios en trombosis venosa y sin datos muy concluyentes (20). La tercera capa es el transcriptoma, que incluye todos los RNA mensajeros codificados por el genoma y que se van a traducir a proteínas. La cuarta capa hace referencia al proteoma, al análisis de todas las proteínas presentes en una muestra y la quinta capa hace referencia al metaboloma, a todos los metabolitos generados por las células y que refleja la actividad de un tejido en un momento determinado.

Por tanto, estamos ante una red compleja de interacción molecular en la que hay una inter-relación entre las diferentes capas y una interacción con el ambiente. La obtención de estos datos multi-ómicos contribuirá a la identificación de biomarcadores con alto valor diagnóstico y pronóstico y ayudará a la identificación de dianas terapéuticas.

**Tabla I. Heredabilidad ( $h^2$ ) y riesgo asociado de los principales fenotipos intermediarios de la trombosis venosa**

Fenotipo intermediario	Descripción	Umbral de riesgo <sup>s</sup>	Riesgo	$h^2$ (%)
AT	Antitrombina	Borderline bajo	2,0	49
PC	Proteína C	Borderline bajo	2,2	50
tPS	Proteína S total	Borderline bajo	1,8	46
LA	Anticoagulante lúpico	Positividad	4-16	33
AAF	Anticuerpos antifosfolípido (CL y $\beta 2\text{GPI}$ )	Positividad	1,5	10-49
Hcy	Homocisteína	> Percentil 95	2,5	34
FII	Factor II	> 115%	2,1	49
FVII	Factor VII	> Percentil 95	2,4	52
FVIII	Factor VIII	> Percentil 90	3,7	40
FIX	Factor IX	> 130%	2,5	39
FXI	Factor XI	> Percentil 90	2,2	45
RPCa	Resistencia a la proteína C activada	Positividad	1,7	71
Fib	Fibrinógeno	> Percentil 90	2,9	34

(Continúa en la página siguiente)

<b>Tabla I (Cont.). Heredabilidad (h<sup>2</sup>) y riesgo asociado de los principales fenotipos intermediarios de la trombosis venosa</b>				
<b>Fenotipo intermediario</b>	<b>Descripción</b>	<b>Umbral de riesgo<sup>§</sup></b>	<b>Riesgo</b>	<b>h<sup>2</sup> (%)</b>
vWF	von Willebrand Factor	> Percentil 90	4,0	32
PCI	Inhibidor de la PC	> Percentil 95	1,6	nr
TFPI	Inhibidor del factor tisular	< Percentil 5	1,9	52
aPTT	Tiempo de tromboplastina parcial activada	Ratio < 0,90	2,4	83
Tpa	Activador tisular del plasminógeno	> Percentil 75	1,8	27
PAI-1	Inhibidor del activador de plasminógeno	> Percentil 75	1,6	30
TAFI	Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina	> Percentil 90	1,7 <sup>†</sup>	41
CLT	Tiempo de lisis del coágulo	> Percentil 90	2,0	26
ETP	Generación de trombina (ETP)	Por cada % de aumento	1,03	52
VPM	Volumen plaquetario medio	> 9,5 fL	1,3	50
PFAepi	Función plaquetaria con epinefrina	< Percentil 5	4,3	52
PFAadp	Función plaquetaria con ADP	< Percentil 5	2,8	45
HT	Hematocrito	Por cada 5% aumento	1,25	36
RDW	Amplitud de distribución de volúmenes de reticulocitos	> 15%	3,0	49
MO	Cifra de monocitos	> 700/mm <sup>3</sup>	2,1	20
E/AAT	Elastasa/ $\alpha$ -1 antitripsina	> Percentil 80	3,0	nr
PZ	Proteína Z	↓ niveles plasmáticos	2,2	71
FOser	Folato sérico	↓ niveles séricos	nr	32
T4	Tiroxina libre	> Percentil 98	2,5	nr
TNF $\alpha$	Factor de necrosis tumoral $\alpha$	Niveles detectables en plasma	2,1	nr
IL-1 $\beta$	Interleuquina 1 $\beta$	Niveles detectables en plasma	1,7	nr
IL-6	Interleuquina 6	Niveles detectables en plasma	2,4	nr
IL-8	Interleuquina 8	Niveles detectables en plasma	2,8	nr

<sup>§</sup>Umbral a partir del cual existe riesgo trombótico; <sup>†</sup>Riesgo de la RPCa en ausencia de FVL; nr: dato no reportado; ETP: potencial endógeno de trombina; CL: cardioplipina;  $\beta$ 2GPI:  $\beta$ 2 glicoproteína I.

Tabla II. Factores genéticos claramente asociados con el riesgo de trombosis venosa				
Gen	Proteína	Mutación/Variante genética	Riesgo	Mecanismo intermediario
<i>SERPINC1</i>	Antitrombina (AT)	> 130 mutaciones privadas	10	Déficit de AT
<i>SERPINC1</i>	AT	rs121909548 (A384S) (AT Cambridge II)	10	Déficit de AT
<i>SERPINC1</i>	AT	rs2227589	1,30	↓ AT
<i>PROC</i>	Proteína C (PC)	> 160 mutaciones privadas	8	Déficit de PC
<i>PROCR</i>	Receptor endotelial de la PC (EPCR)	rs867186-G	1,22	↑ EPCR, ↑ PC, ↓ PCa
<i>PROS1</i>	Proteína S (PS)	> 200 mutaciones privadas	8	Déficit de PS
<i>F5</i>	Factor V (FV)	rs6025 (FV Leiden)	5	RPCa
<i>F5</i>	FV	rs4524	1,21	↑ función procoagulante
<i>F5</i>	FV	rs118203906 (FV Cambridge)	nr	RPCa
<i>F5</i>	FV	rs118203905 (FV Hong Kong)	nr	RPCa
<i>F5</i>	FV	W1920R (Trp1920Arg) (FV Nara)	nr	↓ FV, RPCa
<i>F2</i>	FII; Protrombina	rs1799963 (G20210A)	3-4	↑ Protrombina
<i>F2</i>	FII; Protrombina	c.1787G>T (Arg596Leu; R596L) (protrombina Yukuhashi)	nr	Resistencia a la AT
<i>F2</i>	FII; Protrombina	c.1787G>A (Arg596Gln; R596Q) (protrombina Belgrade)	nr	Resistencia a la AT
<i>F12</i>	FXII	rs1801020 (C46T)	5*	↓ FXII
<i>ABO</i>	Grupo sanguíneo ABO (no-O)	rs8176719 (261delG); rs8176750 (1059delC)	2-4	Alelos B y A1. ↑ vWF, ↑ FVIII
<i>SERPINA10</i>	Inhibidor de la proteína Z	rs2232698 (R67X)	3,30	↓ inhibidor de la proteína Z
<i>VWF</i>	Factor von Willebrand (vWF)	rs1063856-G (Thr789Ala)	1,20	↑ vWF
<i>STXBP5</i>	Syntaxin-binding protein 5	rs1039084-G (Asn436Ser)	0,78	↓ vWF, ↓ FVIII
<i>FGG</i>	Cadena γ del fibrinógeno	rs2066865 (10034T)	1,50	↓ fibrinógeno γA/γ'
<i>F11</i>	FXI	rs2036914; rs2289252	1,35	↑ FXI
<i>GP6</i>	Glicoproteína VI de las plaquetas	rs1613662-A (Pro219Ser)	1,15	↑ activación plaquetaria
<i>HIVEP1</i>	Zinc finger protein 40	rs169713-C	1,20	Inflamación
<i>KNG1</i>	Kininogen-1	rs710446-C (Ile581Thr)	1,19	↓ aPTT, ↑ FXI
<i>F13A1</i>	Cadena A factor XIII	rs5985-G (Val34Leu)	0,85	↓ estabilidad del coágulo
<i>THBD</i>	Trombomodulina	rs1042579	0,72	↑ PCa
<i>THBD</i>	Trombomodulina	rs16984852 (c.151G>T, en población China)	2,80	↓ Trombomodulina
<i>TSPAN15</i>	Tetraspanin-15	rs78707713-G	1,30	nr
<i>SLC44A2</i>	Choline transporter-like protein 2	rs2288904-T (Arg154Gln)	1,20	nr
<i>F9</i>	FIX	G31134T (Leu338Arg; R338L) (FIX Padua)	nr†	TAFI <sup>‡</sup> activation; fibrinólisis

PCa: proteína C activada; RPCa: resistencia a la proteína C activada; nr: no reportado; aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada. \*Riesgo asociado a individuos homocigotos para esta variante; †La mutación FIX Padua presenta niveles normales antigénicos de FIX y actividad del FIX 8 veces superior a lo normal. Probable mutación privada; ‡Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina.



<b>Tabla III. Variantes genéticas potencialmente asociadas con el riesgo de trombosis venosa</b>			
<b>Gen</b>	<b>Proteína</b>	<b>Mutación/Variante genética</b>	<b>Riesgo</b>
<i>F2</i>	Factor II; Protrombina	rs3136516 (A19911G)	1,43 (para G/G)
<i>F3</i>	Factor III; Factor tisular (TF)	1208indel	1,06
<i>F5</i>	Factor V	rs1800595	1,18
<i>F8</i>	Factor VIII	rs1800291; rs114209171-T	1,13/1,153
<i>F9</i>	Factor IX	rs6048; rs4149755	1,08/1,50
<i>F10</i>	Factor X	rs69333	0,80
<i>F11</i>	Factor XI	rs4444878; rs3822057; rs4253399-C	0,81/1,06/1,28
<i>F13B</i>	Cadena B Factor XIII	rs6003	1,09
<i>FGA</i>	Fibrinógeno $\alpha$	rs6050; rs2070006	1,40/1,25
<i>FGB</i>	Fibrinógeno $\beta$	rs1800788	1,30
<i>FGG</i>	Fibrinógeno $\gamma$	rs7654093	1,216
<i>PROC</i>	Proteína C	rs5937; rs2069915; rs1799809	1,37/0,78/1,17
<i>PROCR</i>	Receptor endotelial de la PC (EPCR)	rs34234989; rs9574 (G4678C); rs2069951	0,885/0,50/1,30
<i>STAB2</i>	Stabilin-2	rs4981021	1,29
<i>TC2N</i>	Tandem C2 domains nuclear protein	rs1884841	1,22
<i>ABO</i>	Grupo sanguíneo ABO	rs2519093 <sup>†</sup> ; rs529565	1,68/0,723
<i>LY86</i>	Lymphocyte antigen 86	rs1073897*-A; rs9328375*-A	0,68/0,71
<i>KLKB1</i>	Plasma kallikrein	rs3087505-A	0,63
<i>SCUBE1</i>	Signal peptide, CUB and EGF-like domain-containing protein 1	rs5759224-G	1,43
<i>GFRA1</i>	GDNF family receptor alpha-1	rs10749203 <sup>†</sup> -A; rs881726 <sup>†</sup> -G; rs10787637 <sup>†</sup> -G	0,72/0,72/0,74
<i>COX7A2L/ KCNG3</i>	Cytochrome c oxidase subunit 7A2 like/Potassium voltage-gated channel subfamily G member 3	rs72798544	0,733
<i>TSPAN15</i>	Tetraspanin-15	rs17490626	1,165
<i>SLC44A2</i>	Choline transporter-like protein 2	rs9797861	1,145
<i>TMEM170B/ ADTRP</i>	transmembrane protein 170B/androgen dependent TFPI regulating protein	rs113092656	0,728
<i>EPHA3</i>	Ephrin type-A receptor 3	rs60942712	1,211
<i>ANX5</i>	Annexin A5	Haplotype M2 <sup>‡</sup>	1,90
<i>APOA4</i>	Apolipoprotein A4	Gln360His	0,34
<i>BAI3</i>	Brain-specific angiogenesis inhibitor 3	rs9363864	0,58
<i>CYP4V2</i>	Cytochrome P450 4V2	rs13146272	1,20
<i>SELE</i>	E-selectina	rs5355 (Leu554Phe)	0,39
<i>IL1RN</i>	Interleukin-1 receptor antagonist	rs2232354	3,90

(Continúa en la página siguiente)

Tabla III (Cont.). Variantes genéticas potencialmente asociadas con el riesgo de trombosis venosa

Gen	Proteína	Mutación/Variante genética	Riesgo
<i>IL4R</i>	Interleukin 4 receptor	rs1805010 (Ile50Val)	0,66
<i>LPL</i>	Lipoprotein lipase	rs268 (Asn291Ser)	3,09
<i>SERPINA1</i>	Inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1)	rs2267667	1,26
<i>CPB2</i>	Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI)	rs17844078	0,52
<i>TFPI</i>	Inhibidor del factor tisular	rs2192824	1,25
<i>TNFSF4</i>	Tumor necrosis factor superfamily member 4 (OX-40L)	-921C/T	1,86
<i>NAT8B</i>	Putative N-acetyltransferase 8B	rs2001490	1,10
<i>RGS7</i>	Regulator of G-protein signaling 7	rs670659	1,09
<i>NR112</i>	NR subfamily 1 group I member 2	rs3742264	1,05
<i>DAB2IP</i>	DAB2 interacting protein	rs7025486	1,2
<i>VAMP/8</i>	Endobrevin	rs101	nr

NR: nuclear receptor; <sup>1</sup>No está en desequilibrio de ligamiento con el *ABO* rs8170719-G (grupo sanguíneo no-O); \*Asociación con trombosis venosa solo en mujeres; <sup>4</sup>Asociación con trombosis venosa solo en individuos con grupo sanguíneo no-O (*ABO* rs8170719-G); <sup>†</sup>rs113588187 es el tagSNP 76G/A del haplotipo MZ.

## Conclusiones

La trombosis venosa es una enfermedad compleja y multifactorial con una probabilidad de herencia estimada del 60%. Por tanto, el riesgo de desarrollar trombosis viene determinado por un importante componente genético y por la interacción de los genes con el ambiente. A pesar de que en los últimos años se han identificado múltiples *loci* de susceptibilidad a la trombosis, la mayor parte del componente genético que subyace a esta patología aún está por identificar. Por ello, es necesario abordar el estudio genómico de la trombosis integrando otras capas de información biológica que nos ayuden a comprender la fisiopatogenia de la enfermedad e incluir estos datos en modelos predictivos de riesgo tromboembólico como pauta preventiva.

## Bibliografía

- Rosendaal FR. Causes of Venous Thrombosis. *Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism* 2009. pp. 1-26.
- Reitsma PH, Versteeg HH, Middeldorp S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(3):563-8.
- Jordan F, Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease. *Acta Med Scand* 1956;156:267-75.
- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13:516-30.
- Morange PE, Tréguët DA. Current knowledge on the genetics of incident venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013. pp. 111-21.
- Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90(3):1004-8.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369(6475):64-7.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88(10):3698-703.
- Van Boven H, Reitsma P, Rosendaal F, Bayston T, Chowdhury V, Bauer K, et al. Factor V Leiden (FV R506Q) in families with inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 1996;75(3):417-21.
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353(9159):1167-73.
- Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia*. *Am J Hum Genet* 2000;67(6):1452-9.
- Larsen TB, Sorensen HT, Skytthe A, Johnsen SP, Vaupel JW, Christensen K. Major genetic susceptibility for venous thromboembolism in men: a study of Danish twins. *Epidemiology* 2003;14(3):328-32.
- Morange PE, Suchon P, Tréguët DA. Genetics of venous thrombosis: Update in 2015. *Thrombosis and Haemostasis*; 2015. pp. 910-9.
- Ocak G, Vossen CY, Verduijn M, Dekker FW, Rosendaal FR, Cannegieter SC, et al. Risk of venous thrombosis in patients with major illnesses: Results from the MEGA study. *J Thromb Haemost*. Blackwell Publishing Ltd; 2013;11(1):116-23.
- Soria JM, Morange P-E, Vila J, Souto JC, Moyano M, Tréguët D-A, et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Heart Assoc* 2014;3(5):e001060.
- De Haan HG, Bezemer ID, Doggen CJ, Le Cessie S, Reitsma PH, Arellano AR, et al. Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. *Blood* 2012;120(3):656-63.
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461(7265):747-53.
- Sun Y V, Hu Y-J. Integrative Analysis of Multi-omics Data for Discovery and Functional Studies of Complex Human Diseases. *Advances in Genetics* 2016. pp. 147-90.
- Vossen CY, van Hylckama Vlieg A, Teruel-Montoya R, Salloum-Asfar S, de Haan H, Corral J, et al. Identification of coagulation gene 3'UTR variants that are potentially regulated by microRNAs. *Br J Haematol* 2017;177(5):782-90.
- Starikova I, Jamaly S, Sorrentino A, Blondal T, Latysheva N, Sovershaev M, et al. Differential expression of plasma miRNAs in patients with unprovoked venous thromboembolism and healthy control individuals. *Thromb Res*. Elsevier Ltd; 2015;136(3):566-72.

## Avances en trombosis venosa y arterial

COORDINADORES: **J. Hermida Santos**. Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Universidad de Navarra. Pamplona  
**J. Corral de la Calle**. Centro Regional de Hemodonación. Murcia

Los avances en el campo de la trombosis llevan implícito nuevos abordajes, nuevas perspectivas y nuevas moléculas. Este ha sido el espíritu que ha animado a la selección de las ponencias de este Simposio, intentando equilibrar aspectos básicos con aplicaciones clínicas.

Algunos sistemas biológicos implicados en la respuesta inflamatoria presentan multitud de similitudes con la cascada de la coagulación y los límites de ambos mecanismos se encuentran extraordinariamente difuminados. Por tanto, son abundantes los ejemplos que muestran la interrelación entre ambos sistemas, así como las implicaciones (bidireccionales) de elementos de un sistema en patologías claramente asociadas con el otro sistema. El Prof. Wolfram Ruf, un experto mundial en esta tierra de nadie y de todos, mostrará las conexiones básicas y clínicas entre coagulación e inflamación. Precisamente de esta relación se ha seleccionado una comunicación oral que se presentará en este Simposio, y que muestra el papel de un polimorfismo que afecta los niveles de un miRNA (miR146a) en la formación de NETs un proceso clave en inflamación y coagulación.

El campo del tratamiento antitrombótico experimentó una notable revolución con los anticoagulantes orales de acción directa y los nuevos antiagregantes plaquetarios durante la pasada década. Estos tratamientos cumplían los criterios de no inferioridad respecto a tratamientos clásicos (anti-vitaminas K y aspirina o clopidogrel). Pero el desarrollo no se detiene y los recientes resultados obtenidos con elementos de la ruta de contacto pueden desencadenar una nueva revolución en el tratamiento antitrombótico. Las nuevas aproximaciones terapéuticas que tienen como diana al factor XI (FXI), factor XII XII o los polifosfatos, además de garantizar la protección antitrombótica parecen tener menores efectos adversos hemorrágicos por lo que pueden ser tratamientos especialmente indicados en pacientes ancianos o con alto riesgo de sangrado, lo que puede hacer de que estos nuevos tratamientos sean los de mayor uso en sociedades envejecidas durante los próximos años. La Dra. de la Morena-Barrio mostrará las diferentes aproximaciones empleadas para reducir los niveles o actividad del FXI con finalidad antitrombótica, que tienen grandes posibilidades de trasladarse a la práctica clínica.

Finalmente, el tratamiento de la trombosis que ya se ha producido también ha evolucionado. Una de las situaciones en las que una intervención eficaz y rápida puede tener consecuencias extraordinariamente relevantes en morbimortalidad es el ictus isquémico. Durante la última década, las técnicas endovasculares con modernos dispositivos de extracción mecánica del trombo (técnica de trombectomía mecánica) han conseguido revolucionar el panorama actual del tratamiento del ictus agudo. El Dr. Larrea, un experimentado neurorradiólogo, expondrá la evolución de estas técnicas y sus beneficios.

## CS-004. Influencia del SNP funcional rs2431697 sobre la producción de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) *in vitro*

De los Reyes-García A. M., Arroyo A. B., García-Barberá N., Vicente V., González-Conejero R., Martínez C.

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

### Introducción

Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa frente a los patógenos invasores y utilizan varias estrategias para su eliminación siendo una de ellas la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Estas redes extracelulares de DNA no solo favorecen la destrucción de patógenos, sino que también representan un importante enlace entre inflamación y trombosis. MiR-146a es fundamental para la regulación adecuada de la respuesta inmunitaria, ya que entre sus dianas se encuentran mediadores de señalización de estímulos pro-inflamatorios como TLR-4, TRAF6 e IRAK1. Además este miRNA presenta un polimorfismo funcional que disminuye sus niveles de expresión (genotipo TT de rs2431697, MAF: 0,27). Nuestro grupo ha descrito que el genotipo rs2431697 TT es un factor pronóstico de riesgo de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con fibrilación auricular, aunque no se conocen bien los mecanismos.

### Objetivo

Evaluar el papel *in vitro* de miR146a en la formación de NET en neutrófilos murinos y en neutrófilos humanos de donantes sanos de distintos genotipos rs2431697.

### Métodos

La valoración de la liberación de NET *in vitro* se llevó a cabo en neutrófilos aislados de médula ósea de ratones miR146<sup>-/-</sup> (n = 8) o WT (n = 8), después de la estimulación con PMA (20 nM, 2h) o en neutrófilos aislados de sangre de donantes homocigotos

para rs2431697 (CC y TT), después de la estimulación con PMA (20 nM, 4 h). Los neutrófilos, en ambos grupos, se adhirieron, permeabilizaron y tiñeron para la histona 3 citrulinada (citH3) para estudios de inmunofluorescencia. En paralelo, los neutrófilos se incubaron con MNasa para liberar los NET de las células, el DNA liberado en los sobrenadantes se cuantificó mediante SYTOX Green. La citH3 se cuantificó también, en neutrófilos murinos, mediante *Western blot* y análisis densitométrico.

### Resultados

Los neutrófilos de ratones miR-146a<sup>-/-</sup> tratados con PMA mostraron mayores niveles de DNA libre y de NET (ratio % de células positivas para citH3) que los ratones WT (3670 ± 340 vs. 2840 ± 280 ng/mL, p < 0,05 y 5,14 ± 0,30 vs. 3,21 ± 0,26%, p < 0,001). Los niveles antigénicos de citH3 mostraron la misma tendencia (214,34 ± 39,60% vs. 100%, p = 0,016). Por su parte, los neutrófilos de donantes rs2431697-TT, también mostraron mayores niveles de DNA libre y de NET que aquellos CC tras activación con PMA (3140 ± 530 vs. 2000 ± 230 ng/mL, p < 0,05 y 5,15 ± 0,51 vs. 1,21 ± 0,15%, p < 0,0001).

### Conclusiones

La deficiencia de miR-146a, tanto completa en modelos animales como parcial en humanos, aumenta la formación de NET *in vitro*. Por lo tanto, esto podría ser otro mecanismo que explique la mayor susceptibilidad del genotipo TT para sufrir eventos trombóticos en pacientes con fibrilación auricular.

## Inhibidores del factor XI: los antitrombóticos que vienen

M.<sup>a</sup> E. de la Morena-Barrio<sup>1</sup>, S. Salloum-Asfar<sup>1</sup>, J. Esteban<sup>2</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>, J. Corral<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arixaca, CIBERER. Murcia.

<sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Virgen del Castillo. Yecla, Murcia

### Introducción

El factor XI (FXI) es el zimógeno de una serín proteasa, el FXI activo (FXIa) implicada tanto en la ruta del factor tisular como de la ruta de contacto que recientemente ha adquirido gran protagonismo (1,2). El FXI se activa por el FXII activo (FXIIa) y contribuye mediante la activación del factor IX (FIX) a la formación de pequeñas cantidades de trombina. Pero el FXI, en un proceso clave en la fase de amplificación, también se activa por la propia trombina (Figura 1). Además, el FXI incrementa la densidad de la malla de fibrina (3) e inhibe la fibrinólisis por dos mecanismos: uno dependiente de trombina, ya que la producción extra de trombina en la fase de amplificación favorece la activación del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) (4-6); y otro independiente de trombina y de TAFIa, como se ha propuesto recientemente (7).

De esta forma, el FXI interviene en la propagación y la estabilidad del coágulo incrementando la generación de trombina (8).

Prácticamente todo el FXI circula formando complejos con el kininógeno de alto peso molecular, que lo estabiliza en plasma y facilita la unión del FXI a superficies cargadas negativamente, paso necesario para su activación proteolítica.

El FXI plasmático es un homodímero de 160 KDa de síntesis hepática. Cada monómero consta de 607 aminoácidos (2,9,10). En su estructura secundaria se distinguen cuatro dominios globulares de 90 o 91 aminoácidos denominados dominios manzana (A1, A2, A3 y A4), localizados en la cadena pesada e implicados en la interacción con otras proteínas o glicosaminoglicanos (kininógeno de alto peso molecular, trombina; GPIb, heparina, FIX, FXIIa); y un dominio catalítico C-terminal tipo tripsina localizado en la cadena ligera de la forma activada (1). La unión de los monómeros de FXI se realiza principalmente por un puente disulfuro a través de la Cisteína 321 del dominio A4 de cada subunidad aunque también intervienen interacciones no covalentes entre residuos localizados en el mismo dominio A4.

El FXI es un elemento emergente en hemostasia especialmente por las implicaciones terapéuticas antitrombóticas que tiene la reducción sus niveles o función, y que trataremos en esta revisión.

### Deficiencia congénita de FXI

La deficiencia de FXI fue descrita por primera vez por Rosenthal y cols. en 1953 en una familia judía. Se trata de un desorden raro, 1/10.000 individuos, aunque en ciertos grupos étnicos, como judíos askenazíes e iraquíes, la incidencia asciende al 8% y 3,3% respectivamente (11). No obstante, es posible que la frecuencia

de la deficiencia de FXI en poblaciones no judías esté subestimada por la escasa repercusión clínica. De hecho, la búsqueda de deficiencias de FXI sin selección clínica, solo sustentada en una prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA) (que tampoco es un método muy sensible, especialmente para deficiencias heterocigotas) reveló una alta proporción de casos con este desorden (> 2%) en una población murciana de 60.000 habitantes (Esteban J y cols., sometido). Con una estrategia similar, también se identificó una alta proporción de sujetos con deficiencia de FXI en Lugo (Fernández Mellid E y cols. PC-388, XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, 2016).

La deficiencia de FXI, atendiendo a la capacidad coagulante del plasma se clasifica en: a) grave (FXI:C < 20 U/dL); b) moderada (20-60 U/dL); o c) leve (60-70 U/dL). Es importante destacar que el rango de normalidad en la población general de FXI:C es muy amplio, oscilando entre 70 y 150 U/dL, por lo que las deficiencia leves podrían pasar desapercibidas (10).

### Patogénesis molecular de la deficiencia de FXI

El gen que codifica para el FXI (*F11*) abarca 23 kb, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 4 (4q35), consta de 15 exones y 14 intrones (12).

En población askenazí, dos mutaciones, p.Glu135Stop y p.Phe-299Leu se identifican en el 95% de los casos con deficiencia de FXI (11). Sin embargo, la base molecular de la deficiencia de FXI es mucho más heterogénea en otras poblaciones (13-15). Nues-

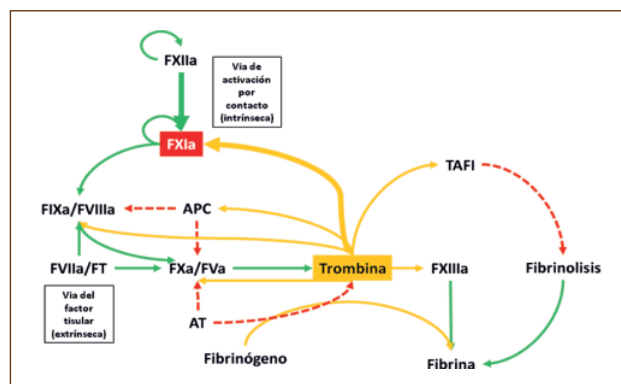


Figura 1. Representación esquemática de la cascada de coagulación, destacando al FXI.

tro estudio mostró un amplio listado de mutaciones recurrentes y esporádicas en Yecla una localidad murciana de 60.000 habitantes (Esteban J. y cols., sometido).

Hasta la fecha se han descrito más de 220 mutaciones en el gen *F11* y se encuentran recogidas en dos bases de datos: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=F11>, y <http://www.factorxi.org>. La mayoría son mutaciones puntuales que provocan el cambio de un aminoácido (*missense*) (58% de las mutaciones en *F11*). También se han descrito mutaciones sin sentido (*nonsense*) (12%), e incluso polimorfismos cuya importancia patológica es discutida (13%). Menos frecuentes son las mutaciones que afectan al procesamiento de intrones (8%), así como pequeñas deleciones (6%) o inserciones (3%). Solo se han descrito tres grandes deleciones de todo el gen y nuestro estudio encontró la primera gran duplicación que involucra los exones 8 y 9 del *F11*.

En contraste con la mayoría de las deficiencias de otros factores de la coagulación, gran parte de las mutaciones en *F11* están relacionadas con la ausencia de producción o producción reducida de FXI, lo que clásicamente se ha definido como deficiencia CRM- (“cross reactive material negative”). Por otro lado, tan solo el 4% de las deficiencias de FXI se justifican por mutaciones que no afectan a la producción, plegamiento, dimerización y secreción del FXI y por tanto sólo tienen consecuencias funcionales (CRM+) (2). Finalmente, el patrón de herencia de la deficiencia de FXI es autosómico recesivo, aunque existen alteraciones con efecto dominante negativo y por ello, los heterocigotos tienen menos del 50% de actividad.

### Implicaciones clínicas de la deficiencia de FXI. Escaso peso hemorrágico

La deficiencia congénita de FXI se considera el más frecuente de los trastornos hemorrágicos poco comunes y el segundo trastorno hemorrágico más común que afecta a las mujeres después de la enfermedad de von Willebrand. En el Reino Unido se estima que la deficiencia de FXI podría representar el 7% de todos los trastornos de la coagulación (16). La deficiencia de FXI se distingue clínicamente de las hemofilias A y B por la ausencia de hemorragias articulares y musculares espontáneas y por su incidencia en personas de cualquier sexo.

En el contexto de esta revisión destacamos que las complicaciones hemorrágicas en sujetos con deficiencia congénita de FXI son escasas y de poca importancia (la mayoría epistaxis y metrorragias). Curiosamente, el nivel de deficiencia no se asocia con mayor riesgo hemorrágico (16,17). Tampoco son elevadas ni importantes las complicaciones hemorrágicas en el contexto de operaciones o situaciones de riesgo como los partos, aunque sí parece que podría aumentar el riesgo hemorrágico en intervenciones en tejidos con alta actividad fibrinolítica (17). En nuestra experiencia son muy raros los casos con deficiencia de FXI que requieren hemoderivados por complicaciones hemorrágicas (en nuestra serie de 216 pacientes solo 3 precisaron soporte transfusional, todos ellos heterocigotos lo que sugiere que posiblemente la deficiencia de FXI no sea el único elemento implicado).

Finalmente, otro dato que avala el bajo riesgo hemorrágico asociado con la deficiencia de FXI es la ausencia de eventos hemo-

rrágicos en 9 pacientes con este desorden que estuvieron anticoagulados durante más de 450 meses con acenocumarol (en tres casos con antiagregantes adicionales).

Los modelos animales con deficiencia de FXI confirman el escaso papel de este elemento en la respuesta fisiológica normal del sistema hemostático. Así, los ratones KO para el FXI, presentan un TTPA prolongado, pero no tienen tendencia al sangrado espontáneo y el tiempo de sangrado es normal (18,19).

### FXI y trombosis

Mucho más interesantes son las crecientes evidencias acerca del papel del FXI en la patogénesis de la trombosis.

En humanos niveles *elevados* de FXI en plasma parecen ser un factor independiente de riesgo en trombosis:

- *Trombosis venosa profunda*: los datos del estudio LETS (“The Leiden Thrombophilia Study”) (20) mostraron que los individuos con niveles de FXI en el percentil 10 superior tienen mayor riesgo de desarrollar trombosis que los sujetos con niveles de FXI debajo del percentil 90 (OR: 2,2 con un intervalo de confianza -IC- al 95% de 1,5-3,2). Otro estudio demostró el alto índice de recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con aumento de actividad FXI y aumento de niveles antigénicos de TAFI (21).
- *Infarto cerebrovascular isquémico*: Yang y cols. (22) mostraron la existencia de niveles de FXI superiores al 95% en 17 de 78 (22%) de los pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio *versus* 2 de 40 sujetos controles (5%) (OR: 5,3; IC95%: 1,2-24,1) (23).

Más contundentes e interesantes para esta revisión, son los datos que avalan el papel protector de la deficiencia de FXI en la patología trombótica tanto en modelos animales como en humanos.

### Protección antitrombótica de la deficiencia de FXI en humanos

Distintos estudios sugieren que la deficiencia de FXI reduce el riesgo de trombosis venosa, infarto cerebrovascular isquémico e infarto agudo de miocardio:

- *Trombosis venosa profunda*: un estudio reciente de Salomon y cols. muestra la ausencia de TV en pacientes con deficiencia grave de FXI. Ninguno de los 219 pacientes no relacionados con deficiencia grave de FXI con edades entre 20-94 años presentó trombosis venosa, una incidencia considerablemente menor que la esperada en población general (4,68%) (24,25). Nuestro estudio confirma estos resultados en población no judía, amplía esta protección a sujetos con deficiencia heterocigota y confirma el papel protector de la deficiencia de FXI en portadores de defectos trombofílicos comunes (FV Leiden, Protrombina G20210A) u otros factores adquiridos (como cáncer, embarazo o cirugía) (Esteban J y cols. sometido). El reciente estudio publicado en *Blood* que incluye 8.958 sujetos con actividad FXI normal 690 con deficiencia moderada y 542 con deficiencia moderada-grave muestra contundentemente la protección frente a la trombosis venosa que marca la deficiencia de FXI (HR = 0,26; IC95%: 0,08-0,84) (25).



- *Infarto cerebrovascular isquémico*: en un estudio de 115 pacientes con deficiencia de FXI se observó una incidencia significativamente menor de ictus isquémico que en la población general israelí con igual proporción de los principales factores de riesgo (26). Otros estudios, sin embargo, no observaron este efecto protector (27). Nuestro trabajo, no olvidemos, realizado en población no judía, identificó una alta proporción de casos con enfermedad cerebrovascular isquémica en los pacientes con deficiencia de FXI.
- *Infarto agudo de miocardio*: también son contradictorios los resultados del potencial efecto protector de la deficiencia de FXI en infarto de miocardio. El reciente estudio que analiza 10.192 sujetos Judíos askenazis con y sin deficiencia de FXI (25) objetiva una protección frente a eventos cardiovasculares en pacientes con deficiencia moderada-grave o leve con respecto a sujetos con niveles normales de FXI (24). Sin embargo, los estudios previos de Salomon y Girolami no obtuvieron este efecto (27,28). Nuestros resultados tampoco avalaron esta protección en población no judía.

### Protección antitrombótica en modelos murinos KO

Los ratones deficientes de FXI por manipulación genética han aportado evidencias contundentes sobre la potente protección antitrombótica empleando diferentes modelos de trombosis tanto en territorio arterial como venoso.

Rosen y cols. (29) describieron por primera vez el efecto de la deficiencia de FXI en la trombosis inducida por lesión de la arteria carótida con cloruro férrico (FeCl<sub>3</sub>). La ausencia de FXI atenuó notablemente la formación del trombo mientras que la infusión intravenosa de FXI restauró la formación del trombo oclusivo, lo que indica una relación causa-efecto entre la deficiencia de FXI y la inhibición de la trombosis. Efectos similares se observaron también en las arteriolas mesentéricas (30) y la vena cava (31) en ratones FXI -/- después de la lesión con FeCl<sub>3</sub>. En un estudio comparativo para evaluar los efectos de las deficiencias de FIX y de FXI en oclusiones de la arteria en ratones inducida por FeCl<sub>3</sub>, tanto los ratones FIX -/- como los FXI -/- estaban totalmente protegidos de trombos oclusivos; los efectos protectores fueron comparables a

los de la heparina a dosis altas (1.000 UI/kg) y eran más potentes que la aspirina. La importancia de esta protección antitrombótica se complementa con el escaso riesgo hemorrágico. Así, aunque la incidencia de trombosis arterial en ratones FIX -/- y FXI -/- fue similar, el tiempo de hemorragia fue normal en los ratones FXI -/- y sin embargo, se prolongó significativamente en los ratones FIX -/- (32). Estos resultados sin duda muestran que el FXI podría ser una excelente diana en nuevos tratamientos antitrombóticos.

De hecho, esta afirmación se ve consolidada por múltiples trabajos independientes que confirman la disminución en la formación de trombos en ratones FXI -/- después de la lesión con láser (33), lesión de compresión (30), y la oclusión transitoria de la arteria cerebral media (34). Wang y cols. (31), utilizando un modelo murino con deficiencia de FXI y trombosis inducida por FeCl<sub>3</sub> en la vena cava observó que el efecto antitrombótico de la deficiencia de FXI fue sustancialmente más fuerte que la heparina en dosis altas (1.000 UI/kg), clopidogrel (30 mg/kg), y argatroban (30 mg/kg), mientras que el tiempo de sangrado fue comparable al de los ratones normales.

Además, Tucker y cols. (35) observaron una coagulopatía reducida y supervivencia prolongada en ratones deficientes en FXI cuando se comparaba con ratones que expresan niveles normales de FXI en un modelo de sepsis por ligadura y punción cecal, lo que sugiere una contribución del FXI a la patogénesis de la coagulación intravascular diseminada, así como en el proceso inflamatorio durante la sepsis.

Finalmente, un modelo murino también demostró la existencia de protección antitrombótica ante defectos trombofílicos. El cruce de animales deficientes en FXI (FXI -/-) con ratones deficientes en Proteína C, parcialmente suavizan el estado hipercoagulable y devastador que causa la deficiencia grave de proteína C (36).

### Otros modelos animales

Los resultados de protección antitrombótica y escaso o nulo riesgo hemorrágico observados en ratones con ausencia de FXI por manipulación genética han sido validados en otros modelos animales o empleando otras estrategias que reducen o bloquean al FXI plasmático. En la **tabla I** se recogen los modelos estudiados hasta la fecha y a continuación se detallarán algunas de ellas.

Tabla I. Estrategias terapéuticas contra el FXI		
Estrategia	Mecanismo de acción	Referencias
Oligonucleótidos antisentido	Reducción de la síntesis hepática del FXI	(46-49)
Aptámeros	Unión al factor XI y bloqueo de actividad	(53)
Anticuerpos	Unión al factor XI y bloqueo de la activación o de la actividad	(44,54-56)
Pequeñas moléculas	Unión reversible o irreversibles al sitio activo del factor XIa y bloqueo de su actividad	(38,40,57-60)
Antagonistas de los polianiones	Neutralización de los polifosfatos o de los ácidos nucleicos vía interacciones iónicas, atenuando la activación de la ruta de contacto	(61-63)
Antígenos	Inmunización del dominio catalítico del FXI	(50)

## Inhibidores del FXIa

Lin y cols. (37) y Deng y cols. (38) desarrollaron una serie de inhibidores peptidomiméticos del FXIa basados en ketoarginina, que de modo irreversible bloquean la actividad del FXIa a través de una unión covalente. Como era esperable, estos inhibidores atenuaban eficazmente la *trombosis venosa* sin prolongar el tiempo de sangrado en un modelo de rata.

El BMS-262084, una pequeña molécula inhibidora selectiva del FXIa, también mostró un efecto protector contra la trombosis inducida por FeCl<sub>3</sub> pero no a la inducida por el FT (39).

Decrem y cols. (40) informaron de un inhibidor recombinante de la fase de contacto, identificado en la garrapata común (*Ixodes ricinus*), que inhibe tanto el FXIa, como el FXIIa, y la calicreína. Este inhibidor atenuaba significativamente la formación del *trombo venoso* y *arterial* en diferentes modelos de trombosis en ratones y ratas sin perjudicar la hemostasia.

## Bloqueo o inhibición del FXI mediante anticuerpos monoclonales

Gruber y cols. (41) proporcionaron los primeros datos sobre el potencial antitrombótico de anticuerpos anti-FXI. En su modelo trombotico en babuinos demostraron que el anti-FXI empleado (un anticuerpo que reconoce específicamente dominio A3 del FXI) redujo notablemente el crecimiento del trombo intraluminal, pero no pudo evitar el inicio de la trombosis. El efecto antitrombótico del anti-FXI era comparable al de la heparina a dosis que prolonga marcadamente el TTPA, el tiempo de protrombina y el tiempo de sangrado. Por el contrario, con anti-FXI solo se prolongó el TTPA sin alargar el tiempo de protrombina ni el de sangrado.

Tucker y cols. (50), utilizando un modelo de trombosis en primates, demostraron una prevención eficaz de la oclusión del injerto vascular y de la generación de trombina asociada al trombo en los babuinos tratados previamente con un anticuerpo monoclonal anti-FXI humano. El tiempo de sangrado no se vio afectado. El tratamiento previo con aspirina no solo no evita la oclusión del injerto, sino que también prolongaba notablemente el tiempo de sangrado.

De forma consistente, en modelos de conejo con lesión de la neoíntima y daño endotelial más ligadura de los vasos, el anticuerpo monoclonal anti-FXI redujo significativamente el crecimiento del trombo en la arteria iliaca y la vena yugular (42,43).

El anticuerpo 14E11, que específicamente bloquea la activación del FXI por el FXIIa, es otra aproximación terapéutica prometedora. Este anticuerpo no sólo impide la oclusión arterial inducida por FeCl<sub>3</sub> y atenúa la *embolia pulmonar* provocada por el factor tisular en ratones, sino que también redujo el crecimiento del *trombo* rico en plaquetas en injertos revestidos con colágeno en babuinos (44).

## Bloqueo de biosíntesis del FXI

La terapia con oligonucleótidos antisentido que inhiben la biosíntesis de las proteínas que causan una enfermedad se ha empleado también para reducir los niveles de FXI con finalidad antitrombótica. Recientemente, dos trabajos (45,46) bloquearon con éxito

la biosíntesis del FXI en ratones con oligonucleótidos antisentido específicos (ASO, del inglés *AntiSense Oligonucleotides*). Estos agentes consiguieron el bloqueo casi total de la expresión hepática del ARNm de FXI y obtuvieron una marcada reducción del FXI en plasma (80%) y consecuentemente de su actividad procoagulante. El tratamiento con ASO anti-FXI inhibió fuertemente la *trombosis arterial* y *venosa* sin afectar al tiempo de sangrado. La coadministración de ASO anti-FXI con enoxaparina o clopidogrel mejoraba aún más el efecto antitrombótico sin aumentar tendencia al sangrado (46). Es muy importante destacar que el efecto anticoagulante de la terapia antisentido contra el FXI fue rápido y se puede revertir eficazmente con concentrados de FXI (46).

Un modelo en primates (monos *cynomolgus*) demostró que con solo una disminución del FXI plasmático del 25-30% mediante ASO anti-FXI el TTPA aumentaba un 10-17% sin aumentar el riesgo hemorrágico. Ello sugería que incluso reducciones moderadas de FXI plasmático podrían tener efecto terapéutico (47). Asimismo, en otro estudio también en babuinos se observó que una reducción de ~50% del FXI plasmático produce potentes efectos antitrombóticos sin aumentar el riesgo de sangrado (48).

En conejos también se han empleado ASO anti-FXI con resultados muy prometedores. Una reducción de los factores XI y XII atenuó la trombosis asociada a catéter, mientras que esto no ocurría con la depleción de FVII (49).

## Vacunación

En un trabajo de este mismo año, se evaluó una estrategia diferente de las mencionadas hasta ahora para conseguir la reducción del FXI plasmático y con el objetivo de evaluar el papel protector antitrombótico en un modelo murino (50). En este estudio se diseñó un antígeno quimérico que contenía el dominio catalítico del FXI y el dominio T de la toxina diftérica y los animales fueron inmunizados vía parenteral. Esta inmunización produjo una reducción de la actividad del FXI plasmático del 54%. Esta modesta reducción resultó eficaz para la protección trombotica, resultados compatibles con los obtenidos en babuinos con ASO anti-FXI (48). Además, la vacunación provocó una reducción significativa de la coagulación e inflamación en un modelo murino de estenosis de vena cava, así como en modelos de trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar. Las limitaciones de esta estrategia son tres: se requiere una semana previa de tratamiento para la obtención de la respuesta; la eficacia del tratamiento depende de la respuesta inmune y ésta puede ser muy variable entre individuos pudiendo producir una reducción masiva del FXI e incrementar algo el riesgo hemorrágico; y en tercer lugar, puede haber efectos inespecíficos hacia otras proteínas con dominio catalítico parecido (FXII, calicreína, FIX...) (Tabla II).

## Terapia antitrombótica basada en depleción de FXI en humanos

El único ensayo clínico realizado en *humanos* dirigiendo la terapia antitrombótica contra el FXI, se ha publicado recientemente en el NEJM. Se trató de un estudio prospectivo y randomizado donde se mostró el beneficio de ASO anti-FXI en 300 pacientes

**Tabla II. Propiedades farmacológicas de las estrategias dirigidas a la reducción del factor XI**

Propiedad	Oligonucleótidos antisentido	Anticuerpos	Aptámeros	Pequeñas moléculas	Antígenos
Administración	Parenteral	Parenteral	Parenteral	Parenteral u oral	Parenteral
Especificidad	Sí	Sí	Sí	Sí	Puede haber inespecificidades
Tiempo de Acción	Retrasado	Inmediato	Inmediato	Inmediato	Retrasado (depende de la capacidad inmunitaria)
Tiempo de Reversión	Retrasado	Retrasado	Rápido	Rápido	Rápido
Aclaramiento renal	No	No	No	Variable	No
Metabolismo hepático	No	No	No	Variable	No
Indicaciones clínicas potenciales	Crónico	Agudo o crónico	Agudo o crónico	Agudo o crónico	Crónico

que se sometieron a artroplastia de rodilla (51) (ensayo clínico NCT01713361). Los pacientes se separaron aleatoriamente en tres grupos; dos recibieron ASO anti-FXI en dos dosis diferentes (200 mg o 300 mg), mientras que el tercer grupo recibió 40 mg de enoxaparina una vez al día. Los objetivos del estudio fueron: a) evaluar la incidencia de tromboembolismo venoso (objetivado tanto por venografía bilateral como por la clínica); y b) analizar los eventos hemorrágicos mayores o menores pero clínicamente relevantes.

Se consiguió una reducción de FXI plasmático al 20 y 39%, correspondientes a las dosis 300 y 200 mg, respectivamente. El resultado de eficacia primaria fue contundente. Se identificaron eventos trombóticos en 36 de 134 pacientes (27%) que recibieron la dosis de 200 mg de ASO anti-FXI y en 3 de 71 pacientes (4%) que recibieron la dosis de 300 mg de ASO anti-FXI, en comparación con 21 de 69 pacientes (30%) que recibieron enoxaparina. El régimen de 200 mg no fue inferior, y el régimen de 300 mg fue superior, frente a enoxaparina ( $p < 0,001$ ). El sangrado se produjo en tasas similares en los tres grupos, aunque sin alcanzar significación estadística, fue menor en los pacientes tratados con ASO anti-FXI.

Todos estos datos hacen de los ASO anti-FXI una de las terapias antitrombóticas más prometedoras. Aunque el mayor de los inconvenientes de esta estrategia sería el tiempo mínimo hasta la respuesta (36 días), por tanto no se podría usar como tratamiento agudo, estaría más indicado para un procedimiento planificado de alto riesgo trombótico o un tratamiento crónico (Tabla II).

### Conclusiones

El escaso papel en la hemostasia fisiológica y su importancia patológica en la amplificación de trombina hacen del FXI una diana extraordinaria para tratamientos antitrombóticos eficaces y seguros. Los resultados consistentes observados en modelos animales y pacientes con deficiencia de FXI avalan que la deficiencia, incluso moderada de FXI, generada por cualquier aproximación, protege frente a la trombosis venosa con incluso mayor potencia

que tratamientos antitrombóticos convencionales (heparina) pero sin apenas efectos adversos de sangrado. El éxito del único ensayo clínico realizado hasta la fecha estimula el desarrollo de nuevos ensayos que evalúen el papel antitrombótico de diferentes agentes anti-FXI en distintas situaciones tanto terapéuticas como profilácticas de diferentes enfermedades tromboembólicas. Aunque sea de forma anecdótica, se ha descrito un proceso de hemodiálisis sin complicaciones trombóticas pese a no tratarse con heparina en un paciente con deficiencia congénita de FXI (52). Además, el escaso riesgo hemorrágico que observamos en pacientes con deficiencia de FXI tratados con anti-vitaminas K, aportaría la posibilidad de suplementar el tratamiento anti-FXI con tratamientos anticoagulantes clásicos en condiciones de mayor riesgo trombótico sin aumento del riesgo hemorrágico, y disponemos de concentrados de FXI capaces de revertir la deficiencia causada. Es posible que el tratamiento anti-FXI, en cualquiera de sus variaciones y quizás extensible a otros elementos de esta ruta como el FXII o los polifosfatos, abra nuevas perspectivas que revolucionen el campo del tratamiento y profilaxis antitrombótica.

### Bibliografía

1. Emsley J, McEwan PA, Gailani D. Structure and function of factor XI. *Blood* 2010;115:2569-77.
2. Gomez K, Bolton-Maggs P. Factor XI deficiency. *Haemophilia* 2008;14: 1183-9.
3. Collet JP, Park D, Lesty C, Soria J, Montalescot G, et al. Influence of fibrin network conformation and fibrin fiber diameter on fibrinolysis speed: dynamic and structural approaches by confocal microscopy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1354-61.
4. Gailani D, Broze GJ, Jr. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science* 1991;253:909-12.
5. Mosnier LO, Bouma BN. Regulation of fibrinolysis by thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, an unstable carboxypeptidase B that unites the pathways of coagulation and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2445-53.
6. Sylman JL, Daalkhajav U, Zhang Y, Gray EM, Farhang PA, et al. Dif-

- ferential Roles for the Coagulation Factors XI and XII in Regulating the Physical Biology of Fibrin. *Ann Biomed Eng* 2017;45:1328-40.
7. Colucci M, Incampo F, Cannavo A, Menegatti M, Siboni SM, et al. Reduced fibrinolytic resistance in patients with factor XI deficiency. Evidence of a thrombin-independent impairment of the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor pathway. *J Thromb Haemost* 2016;14:1603-14.
  8. von dem Borne PA, Bajzar L, Meijers JC, Nesheim ME, Bouma BN. Thrombin-mediated activation of factor XI results in a thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-dependent inhibition of fibrinolysis. *J Clin Invest* 1997;99:2323-7.
  9. Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:621-31.
  10. He R, Chen D, He S. Factor XI: hemostasis, thrombosis, and antithrombosis. *Thromb Res* 2012;129:541-50.
  11. Asakai R, Chung DW, Davie EW, Seligsohn U. Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. *N Engl J Med* 1991;325:153-8.
  12. Asakai R, Davie EW, Chung DW. Organization of the gene for human factor XI. *Biochemistry* 1987;26:7221-8.
  13. Castaman G, Giacomelli SH, Caccia S, Riccardi F, Rossetti G, et al. The spectrum of factor XI deficiency in Italy. *Haemophilia* 2014;20:106-13.
  14. Gueguen P, Chauvin A, Quemener-Redon S, Pan-Petes B, Ferec C, et al. Revisiting the molecular epidemiology of factor XI deficiency: nine new mutations and an original large 4qTer deletion in western Brittany (France). *Thromb Haemost* 2012;107:44-50.
  15. Mitchell M, Mountford R, Butler R, Alhaq A, Dai L, et al. Spectrum of factor XI (F11) mutations in the UK population--116 index cases and 140 mutations. *Hum Mutat* 2006;27:829.
  16. Bolton-Maggs PH, Patterson DA, Wensley RT, Tuddenham EG. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds--a clinical and laboratory study. *Thromb Haemost* 1995;73:194-202.
  17. Salomon O, Steinberg DM, Seligshon U. Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. *Haemophilia* 2006;12:490-3.
  18. Gailani D, Lasky NM, Broze GJ, Jr. A murine model of factor XI deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8:134-44.
  19. Renne T, Oschatz C, Seifert S, Muller F, Antovic J, et al. Factor XI deficiency in animal models. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 1):79-83.
  20. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342:696-701.
  21. Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004;103:3773-6.
  22. Yang L, Sun MF, Gailani D, Rezaie AR. Characterization of a heparin-binding site on the catalytic domain of factor XIa: mechanism of heparin acceleration of factor XIa inhibition by the serpins antithrombin and C1-inhibitor. *Biochemistry*. 2009;48:1517-24.
  23. Yang DT, Flanders MM, Kim H, Rodgers GM. Elevated factor XI activity levels are associated with an increased odds ratio for cerebrovascular events. *Am J Clin Pathol* 2006;126:411-5.
  24. Preis M, Hirsch J, Kotler A, Zoabi A, Stein N, et al. Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood* 2017;129:1210-5.
  25. Salomon O, Steinberg DM, Zucker M, Varon D, Zivelin A, et al. Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2011;105:269-73.
  26. Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N, Tanne D, Seligsohn U. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. *Blood*. 2008;111:4113-7.
  27. Girolami A, Peroni E, Girolami B, Ferrari S, Lombardi AM. Congenital factor XI and factor VII deficiencies assure an apparent opposite protection against arterial or venous thrombosis: An intriguing observation. *Hematology* 2016;1-4.
  28. Salomon O, Steinberg DM, Dardik R, Rosenberg N, Zivelin A, et al. Inherited factor XI deficiency confers no protection against acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2003;1:658-61.
  29. Rosen ED, Gailani D, Castellino FJ. FXI is essential for thrombus formation following FeCl3-induced injury of the carotid artery in the mouse. *Thromb Haemost* 2002;87:774-6.
  30. Renne T, Pozgajova M, Gruner S, Schuh K, Pauer HU, et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med* 2005;202:271-81.
  31. Wang X, Smith PL, Hsu MY, Gailani D, Schumacher WA, et al. Effects of factor XI deficiency on ferric chloride-induced vena cava thrombosis in mice. *J Thromb Haemost* 2006;4:1982-8.
  32. Wang X, Cheng Q, Xu L, Feuerstein GZ, Hsu MY, et al. Effects of factor IX or factor XI deficiency on ferric chloride-induced carotid artery occlusion in mice. *J Thromb Haemost* 2005;3:695-702.
  33. Baird TR, Gailani D, Furie B, Furie BC. Factor XI deficient mice have reduced platelet accumulation and fibrin deposition after laser injury. *Blood* 2004;104:66a-a.
  34. Kleinschnitz C, Stoll G, Bendszus M, Schuh K, Pauer HU, et al. Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J Exp Med* 2006;203:513-8.
  35. Tucker EI, Gailani D, Hurst S, Cheng Q, Hanson SR, et al. Survival advantage of coagulation factor XI-deficient mice during peritoneal sepsis. *J Infect Dis* 2008;198:271-4.
  36. Chan JC, Ganopolsky JG, Cornelissen I, Suckow MA, Sandoval-Cooper MJ, et al. The characterization of mice with a targeted combined deficiency of protein c and factor XI. *Am J Pathol* 2001;158:469-79.
  37. Lin J, Deng H, Jin L, Pandey P, Quinn J, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of peptidomimetic inhibitors of factor XIa as novel anticoagulants. *J Med Chem* 2006;49:7781-91.
  38. Deng H, Bannister TD, Jin L, Babine RE, Quinn J, et al. Synthesis, SAR exploration, and X-ray crystal structures of factor XIa inhibitors containing an alpha-ketothiazole arginine. *Bioorg Med Chem Lett* 2006;16:3049-54.
  39. Schumacher WA, Seiler SE, Steinbacher TE, Stewart AB, Bostwick JS, et al. Antithrombotic and hemostatic effects of a small molecule factor XIa inhibitor in rats. *Eur J Pharmacol* 2007;570:167-74.
  40. Decrem Y, Rath G, Blasioli V, Cauchie P, Robert S, et al. Ir-CPI, a coagulation contact phase inhibitor from the tick *Ixodes ricinus*, inhibits thrombus formation without impairing hemostasis. *J Exp Med* 2009;206:2381-95.
  41. Gruber A, Hanson SR. Factor XI-dependence of surface- and tissue factor-initiated thrombus propagation in primates. *Blood* 2003;102:953-5.
  42. Takahashi M, Yamashita A, Moriguchi-Goto S, Sugita C, Matsumoto T, et al. Inhibition of factor XI reduces thrombus formation in rabbit jugular vein under endothelial denudation and/or blood stasis. *Thromb Res* 2010;125:464-70.
  43. Yamashita A, Nishihira K, Kitazawa T, Yoshihashi K, Soeda T, et al. Factor XI contributes to thrombus propagation on injured neointima of the rabbit iliac artery. *J Thromb Haemost* 2006;4:1496-501.
  44. Cheng Q, Tucker EI, Pine MS, Sisler I, Matafonov A, et al. A role for factor XIIa-mediated factor XI activation in thrombus formation in vivo. *Blood* 2010;116:3981-9.
  45. Lowenberg EC, Meijers JC, Monia BP, Levi M. Coagulation factor XI as a novel target for antithrombotic treatment. *J Thromb Haemost* 2010;8:2349-57.

46. Zhang H, Lowenberg EC, Crosby JR, MacLeod AR, Zhao C, et al. Inhibition of the intrinsic coagulation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. *Blood* 2010;116:4684-92.
47. Younis HS, Crosby JR, Huh JI, Lee HS, Rime S, et al. Antisense inhibition of coagulation factor XI prolongs APTT without increased bleeding risk in cynomolgus monkeys. *Blood* 2012;119:2401-8.
48. Crosby JR, Marzec U, Revenko AS, Zhao C, Gao D, et al. Anti-thrombotic effect of antisense factor XI oligonucleotide treatment in primates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1670-8.
49. Yau JW, Liao P, Fredenburgh JC, Stafford AR, Revenko AS, et al. Selective depletion of factor XI or factor XII with antisense oligonucleotides attenuates catheter thrombosis in rabbits. *Blood* 2014;123:2102-7.
50. Zhong C, Hang L, Hen L, Deng L, I L. Coagulation factor XI vaccination: an alternative strategy to prevent thrombosis. *J Thromb Haemost* 2017;15:122-30.
51. Buller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015;372:232-40.
52. Takamizawa Y, Araki M, Yoshida N, Yoshioka T, Miura K. A case of a severe factor XI deficiency in patient undergoing hemodialysis without the use of heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25:898-9.
53. Woodruff RS, Xu Y, Layzer J, Wu W, Ogletree ML, et al. Inhibiting the intrinsic pathway of coagulation with a factor XII-targeting RNA aptamer. *J Thromb Haemost* 2013;11:1364-73.
54. David T, Kim YC, Ely LK, Rondon I, Gao H, et al. Factor XIa-specific IgG and a reversal agent to probe factor XI function in thrombosis and hemostasis. *Sci Transl Med* 2016;8:353ra112.
55. Matafonov A, Leung PY, Gailani AE, Grach SL, Puy C, et al. Factor XII inhibition reduces thrombus formation in a primate thrombosis model. *Blood* 2014;123:1739-46.
56. Tucker EI, Marzec UM, White TC, Hurst S, Rugonyi S, et al. Prevention of vascular graft occlusion and thrombus-associated thrombin generation by inhibition of factor XI. *Blood* 2009;113:936-44.
57. Al-Horani RA, Ponnusamy P, Mehta AY, Gailani D, Desai UR. Sulfated pentagalloylglucoside is a potent, allosteric, and selective inhibitor of factor XIa. *J Med Chem* 2013;56:867-78.
58. Al-Horani RA, Desai UR. Designing allosteric inhibitors of factor XIa. Lessons from the interactions of sulfated pentagalloylglucopyranosides. *J Med Chem* 2014;57:4805-18.
59. Quan ML, Wong PC, Wang C, Woerner F, Smallheer JM, et al. Tetrahydroquinoline derivatives as potent and selective factor XIa inhibitors. *J Med Chem* 2014;57:955-69.
60. Wong PC, Crain EJ, Watson CA, Schumacher WA. A small-molecule factor XIa inhibitor produces antithrombotic efficacy with minimal bleeding time prolongation in rabbits. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32:129-37.
61. Zhu S, Travers RJ, Morrissey JH, Diamond SL. FXIa and platelet polyphosphate as therapeutic targets during human blood clotting on collagen/tissue factor surfaces under flow. *Blood* 2015;126:1494-502.
62. Travers RJ, Shenoi RA, Kalathottukaren MT, Kizhakkedath JN, Morrissey JH. Nontoxic polyphosphate inhibitors reduce thrombosis while sparing hemostasis. *Blood* 2014;124:3183-90.
63. Jain S, Pitoc GA, Holl EK, Zhang Y, Borst L, et al. Nucleic acid scavengers inhibit thrombosis without increasing bleeding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:12938-43.



## Tratamiento endovascular en el ictus agudo

J. Á. Larrea Peña

Unidad de Neurorradiología. Hospital Universitario Donostia. Donostia/San Sebastián

El ictus tiene un gran impacto en nuestra sociedad. En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística, es actualmente la segunda causa de muerte en la población general y la primera causa de muerte en la mujer (1). Además supone la primera causa de discapacidad y genera un gasto muy elevado para los servicios sanitarios y sociales. Las tres cuartas partes de los ictus afectan a pacientes mayores de 65 años, y debido a las previsiones de población en las que España será en el 2050 de las poblaciones más envejecidas del mundo, se prevé un importante incremento de la incidencia de esta patología en los próximos años. Está comprobado que una de las claves para el éxito en la atención del ictus es la rapidez con la que se detectan los síntomas iniciales y se contacta con los sistemas de emergencias médicas para comenzar a actuar con la mayor celeridad posible y acortar el tiempo que transcurre desde que el paciente sufre un ictus hasta que se toman las medidas adecuadas en cada caso. Para ello es importante incidir en la información a los ciudadanos sobre los síntomas de alarma, así como disponer de una buena coordinación entre los servicios de urgencia y los centros sanitarios mediante la activación del llamado "código ictus". Otra cuestión importante a la hora de abordar el ictus es la necesidad de contar con un plan integral de actuaciones desde el inicio del tratamiento que asegure la máxima recuperación del paciente, ya que está comprobado que la actuación sistematizada sobre el ictus, tanto desde el punto de vista médico como de enfermería son de vital importancia para minimizar dentro de lo posible las secuelas que ocasiona esta enfermedad.

La inmensa mayoría de los ictus isquémicos obedecen a la oclusión de una arteria extra o intracraneal. Cuanto mayor es la duración de la oclusión arterial, mayor es la extensión de la lesión tisular cerebral (2), y también es mayor el riesgo de hemorragia por reperfusión (3).

A la luz de los resultados del estudio NINDS (4), en 1996 la FDA aprobó en EEUU el uso del agente trombolítico activador tisular del plasminógeno de origen recombinante (rt-PA) para su administración por vía intravenosa en el tratamiento de la fase aguda del ictus isquémico dentro de las tres primeras horas tras el inicio de los síntomas. En septiembre de 2002 la Agencia Europea del Medicamento también aprobó su utilización en nuestro continente, pero con la exigencia de que todos los pacientes debían ser incluidos en el estudio internacional observacional de monitorización de la seguridad denominado SITS-MOST. Los datos de este registro han sido publicados (5) y confirman la efectividad de este tratamiento en la práctica clínica diaria.

El estudio ECASS-III ha demostrado que los efectos de la trombólisis intravenosa llegan a ser positivos hasta las cuatro horas y media tras el inicio del ictus, ampliándose la ventana establecida previamente en 3 horas (6).

Siendo un tratamiento altamente eficaz, solamente el 20-30% de los pacientes tratados con rt-PA intravenoso (i.v.) en las 3 primeras horas alcanzan una reperfusión eficaz y precoz. Son varios los factores asociados con la eficacia de la recanalización post-rt-PA i.v., entre otros la composición y características del trombo, el calibre de la arteria ocluida, la etiología del ictus, el tiempo hasta el inicio del tratamiento.

Con la idea de ampliar la ventana terapéutica, disminuir las complicaciones hemorrágicas y conseguir mayores tasas de recanalización, a finales de la década de 1990, la trombólisis intraarterial se postuló como alternativa a la trombólisis intravenosa en centros especializados. Su objetivo era la administración local del trombolítico en la vecindad o el interior del trombo, con la intención optimizar la lisis química y reducir la dosis total de fármaco necesaria. Varios ensayos analizaron la seguridad y eficacia de esta técnica administrando pro-uroquinasa o uroquinasa intraarterial. Los ensayos PROACT (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism) I (7) y II (8) compararon pacientes tratados con pro-UK intraarterial y heparina con pacientes tratados con heparina sola en oclusiones de la ACM de hasta 6 horas de evolución, observando mayores tasas de recanalización y mejor evolución clínica a 3 meses, aunque más hemorragias sintomáticas y una mortalidad similar. El estudio MELT (Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic intervention Trial) (9) fue realizado en Japón con UK, pero el estudio se detuvo a los tres años y medio debido a la aprobación de alteplase en la ventana de 0 a 3 horas, cuando se habían incluido 114 pacientes. No existió diferencia significativa en la variable primaria de eficacia (grado de dependencia funcional según escala mRS entre 0-2 a los tres meses) en comparación al placebo sin embargo, las variables secundarias de eficacia (grado de dependencia funcional según escala mRS 0-1 a los tres meses y escala de déficit neurológico NIHSS entre 0-1 al alta) fueron significativamente más frecuentes en el grupo UK.

Sin embargo, la retirada de la pro-UK y la aprobación del protocolo NINDS y posteriormente ECAS III limitaron la inclusión de la vía de tratamiento intraarterial durante los primeros años de tratamiento activo del ictus agudo.

En la última década las técnicas endovasculares con modernos dispositivos de extracción mecánica del trombo (técnica de trombectomía mecánica) han conseguido revolucionar el panorama actual del tratamiento endovascular del ictus agudo. Estos dispositivos logran altas tasas de recanalización con intervenciones más rápidas, seguras y eficaces. Las técnicas de trombectomía se pueden clasificar, según el dispositivo empleado, en las que utilizan *stents* recuperables, también llamados "stentrievrs" (10) que atrapan el trombo entre sus celdas y las que extraen el trombo a



través de un catéter mediante tromboaspiración continua controlada por bomba (técnica ADAPT: A Direct Aspiration first Pass Technique) (11).

Tras unos primeros años de adaptación y mejora de las técnicas de trombectomía, cinco ensayos clínicos randomizados multicéntricos internacionales cuyos resultados fueron publicados entre enero y junio de 2015 -MR CLEAN (12), ESCAPE (13), EXTEND-IA (14), SWIFT-PRIME (15) Y REVASCAT (16)- certificaron de forma significativa, con un grado de evidencia IA y un nivel de recomendación A, la técnica de trombectomía mecánica. A la luz de sus resultados, estos estudios permiten establecer el beneficio de la trombectomía mecánica con *stents* recuperables en pacientes con ictus isquémico por oclusión de gran vaso en circulación anterior (arteria carótida interna o segmento M1 de arteria cerebral media) cuando este puede iniciarse antes de las 6-8 horas desde el inicio de los síntomas. En estas condiciones el tratamiento intraarterial obtiene tasas de recanalización completa (TICI 2b/3) entre 59 y 88% y tasas de independencia funcional a los tres meses entre 33 y 71% frente a 19 a 40% en los grupos que recibieron tratamiento estándar intravenoso.

El meta-análisis de datos individuales del conjunto de 1287 pacientes incluidos en los cinco estudios ha dado lugar al estudio HERMES (17) cuya variable evolutiva primaria fue el análisis de la escala modificada de Rankin a los 3 meses (escala de dependencia funcional desde Rankin 0 para un individuo totalmente independiente hasta Rankin 5 para el individuo totalmente dependiente las 24h del día y Rankin 6 para el paciente fallecido), determinar cuál es la ventana terapéutica en la que es efectivo el tratamiento endovascular así como la incidencia de hemorragia cerebral sintomática como variable de seguridad. En dicho meta-análisis se concluye que a partir de las 7,3h el beneficio no es significativo. Además el metaanálisis de datos individuales de HERMES permite valorar la interacción del tratamiento endovascular en distintos subgrupos clínicos y de imagen. Entre las conclusiones que aporta el estudio destaca el beneficio del tratamiento endovascular en todos los grupos de edad, en todos los rangos de gravedad inicial del ictus y en todos los grupos predefinidos por características demográficas, clínicas o de imagen. Además demuestra el mismo perfil de seguridad que el tratamiento médico con iguales tasas de hemorragia cerebral sintomática (4,4% vs. 4,3%) y de mortalidad (15,3% vs. 18,9%).

Otro dato interesante es que, a pesar de obtener una peor respuesta en pacientes con volúmenes altos de infarto establecido en el estudio de perfusión, esta es mayor con el tratamiento endovascular independientemente del volumen con valores de NNT siempre menores de 10 por lo que no se puede excluir a pacientes de un tratamiento endovascular en base a un estudio de perfusión.

En todos los estudios referidos la técnica de trombectomía fue la del *stentriever* por lo que las recomendaciones actuales de todas las guías se refieren a dicha técnica. Sin embargo, en una época de constante desarrollo y mejora de la tecnología surgen otras opciones que bien pueden mejorar la rapidez, eficacia y seguridad de las validadas. Una de ellas es la técnica de tromboaspiración a través de catéter de gran calibre con bomba de aspiración que ofrece las potenciales ventajas de mayor rapidez, menor disrupción y disgregación del trombo y menor lesión del vaso afectado. Los resultados de los primeros registros con esta técnica ofrecen datos

prometedores con tasas de recanalización que alcanzan el 83% y resultados funcionales y de seguridad no inferiores (18).

La coexistencia de estas diversas técnicas debe entenderse como complementaria y son los estudios actualmente en marcha quienes tratarán de definir el ámbito y condiciones indicadas para el uso de cada una de ellas.

Uno de los aspectos actualmente en estudio que puede influir en la elección de la técnica más adecuada es la composición del trombo. Se ha comprobado que el éxito de la trombectomía puede estar relacionado con trombos de alto porcentaje de eritrocitos y que los más organizados, con alta proporción de plaquetas/fibrina o contenido de placa ateromatosa con colágeno, colesterol y calcio están relacionados con una menor probabilidad de reperusión exitosa (TICI 2B-3) (19). Hay trabajos que tratan de establecer una correlación entre el aspecto radiológico del trombo oclusivo con la evolución clínica y radiológica del paciente (20).

Se están estudiando muchos aspectos de manejo clínico y técnico para mejorar los resultados y obtener mayores porcentajes de pacientes funcionalmente independientes. Entre ellos, la forma más adecuada de atender y derivar a los pacientes a las Unidades de Ictus, los protocolos de estudio de imagen en el proceso de decisión, la mejor técnica anestésica durante el procedimiento de trombectomía, el tratamiento más adecuado de las lesiones vasculares asociadas al ictus como la oclusión/estenosis de la carótida cervical o la seguridad en el manejo de los medicamentos anticoagulantes y antiagregantes entre otros.

## Bibliografía

1. Instituto nacional de Estadística. Nota de Prensa: Defunciones según la causa de muerte en 2015. 27 de febrero de 2017.
2. Arenillas JF, Rovira A, Molina CA, Grivé E, Montaner J, Alvarez-Sabín J. Prediction of early neurological deterioration using diffusion- and perfusion-weighted imaging in hyperacute middle cerebral artery ischemic stroke. *Stroke* 2002;033(9):2197-203.
3. Montaner J, Alvarez-Sabín J, Molina C, Anglés A, Abilleira S, Arenillas J, et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke* 2001;32:1759-66.
4. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-8.
5. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-82.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. ECASS. Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359(13):1317-29.
7. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke J Cereb Circ* 1998;29(1):4-11.
8. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* 1999;282(21):2003-11.

9. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke J Cereb Circ* 2007;38(10):2633-9.
10. Pérez MA, Miloslavski E, Fischer S, Bätzner H, Henkes H. Intracranial thrombectomy using the Solitaire stent: a historical vignette. *J Neurointerv Surg* 2012;4(6):e32.
11. Turk AS, Frei D, Fiorella D, Mocco J, Baxter B, Siddiqui A, et al. ADAPT FAST Study: A Direct Aspiration First Pass Technique for Acute Stroke Thrombectomy. *J NeuroIntervent Surg* 2014;6(4):260-4.
12. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al.; for the MR CLEAN Investigators. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
13. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al.; for the ESCAPE Trial Investigators. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:1019-30.
14. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al.; for the EXTEND-IA Investigators. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-18.
15. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al.; for the SWIFT PRIME Investigators. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-95.
16. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al.; for the REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-306.
17. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CBLM, Dippel DW, et al.; for the HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;316(12):1279-89.
18. Lapergue B, Blanc R, Guedin P, Decroix JP, Labreuche J, Preda C, et al. A Direct Aspiration, First Pass Technique (ADAPT) versus Stent Retrievers for Acute Stroke Therapy: An Observational Comparative Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37(10):1860-5.
19. Hashimoto T, Hayakawa M, Funatsu N, Yamagami H, Satow T, Takahashi JC, et al. Histopathologic Analysis of Retrieved Thrombi Associated With Successful Reperfusion After Acute Stroke Thrombectomy. *Stroke* 2016;47:3035-7.
20. Tan IYL, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, et al. CT Angiography Clot Burden Score and Collateral Score: Correlation with Clinical and Radiologic Outcomes in Acute Middle Cerebral Artery Infarct. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(3):525-31

## Avances en el conocimiento de la función plaquetaria y su alteración congénita

COORDINADORES: **J. Rivera Pozo**. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia  
**T. Seara Seivas**. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar e Universitário do Centro Hospitalar de Coimbra. Portugal

Las plaquetas son pseudocélulas derivadas de la fragmentación de los megacariocitos (MK), cuya función más estudiada y mejor conocida de las plaquetas es el control de sangrado en la hemostasia. En las zonas de lesión vascular las plaquetas se unen a proteínas del subendotelio expuesto, se activan, interaccionan con otras plaquetas y estimulan la coagulación, con el fin formar un trombo estable que limite el sangrado. La desregulación de esta función favorece la participación de las plaquetas en la aterotrombosis, una verdadera lacra para la salud humana actual, cuya prevención y tratamiento exige un esfuerzo económico sin parangón. Por otra parte, hoy en día tenemos sobrada evidencia de la participación de las plaquetas en otros procesos fisiológicos y patológicos, como la inmunidad, la angiogénesis o el cáncer.

Para el desempeño de sus funciones, las plaquetas cuentan con una amplia maquinaria de receptores de membrana, efectores, proteínas estructurales y cascadas de señalización. El conocimiento profundo de estos elementos y su funcionamiento, es la base para entender el papel de las plaquetas en la salud y en la enfermedad humana.

El primer ponente en este Simposio será el Profesor Wolfgang Bergmeier de la University of North Carolina at Chapel Hill, quien nos presentará sus estudios más recientes sobre señalización intraplaquetaria. En particular, el Dr. Bergmeier nos ilustrará, con datos obtenidos en modelos animales y en pacientes, sobre los mecanismos de regulación de la integrina  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ . Esta integrina es el principal receptor plaquetario del fibrinógeno, que soporta la agregación plaquetaria durante la respuesta hemostática. Como nos explicará en su ponencia el Dr. Bergmeier, en la regulación de la integrina  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  es esencial la participación de la pequeña GTPasa RAPI, su activador CalDAG\_GEF1 y su inhibidor RASA3.

Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) son enfermedades raras en las que está afectada la producción o la función (y muchas veces ambas) de las plaquetas, debido a variantes genéticas en genes clave para la fisiología plaquetaria. Se presentan con una considerable heterogeneidad clínica, de laboratorio y molecular, lo que tradicionalmente ha dificultado su diagnóstico. La consecuencia es que, hasta hace poco, solo un bajo porcentaje de pacientes (< 50%) alcanzaban un diagnóstico definitivo (funcional y molecular) normalmente tras años de estudio. Además, en no pocos casos, un abordaje diagnóstico incompleto y/o no especializado ha llevado a un diagnóstico erróneo y subsiguientemente a un manejo clínico no óptimo, o incluso perjudicial e innecesariamente invasivo. Por ello, en los últimos años ha habido un enorme interés en establecer guías para el diagnóstico y tratamiento de estos enfermos.

Hasta hace poco, el diagnóstico molecular de los TPC se abordaba mediante secuenciación de Sanger de uno, o de unos pocos genes candidatos “señalados” por el fenotipo clínico-biológico, de los enfermos. Sin embargo, en muchos tipos de TPC los estudios del fenotipo plaquetario no son suficientemente específicos y no permiten identificar genes candidatos claros. La secuenciación de alto rendimiento (HTS), antes llamada secuenciación de nueva generación o NGS, viene a resolver, al menos parcialmente, este problema. Con la HTS podemos explorar de forma rápida, precisa y simultánea múltiples genes o incluso el exoma o genoma completo de los enfermos. Sin duda, la aparición fulgurante de la HTS ha supuesto una auténtica revolución en el conocimiento de los TPC, reflejada en la identificación de bastantes nuevos tipos de TPC, especialmente en el subgrupo de las trombocitopenias hereditarias.

Nuestro segundo ponente en este Simposio es la Dra. María Luisa Lozano, del Hospital General Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación y Universidad de Murcia. La Dra. Lozano coordina desde hace años el proyecto multicéntrico de “Caracterización funcional y molecular de pacientes con TPC”, en el que ya se han estudiado funcional y molecularmente unos 150 pacientes con sospecha de padecer TPC, remitidos de hospitales de toda España y de Portugal. Esta es la mayor serie de este tipo de enfermos investigada hasta la fecha en la Península Ibérica. A partir de los resultados obtenidos en este proyecto, la Dra. Lozano nos hará una perspectiva actual de las patologías plaquetarias congénitas, tratando por un lado aspectos significativos y novedosos relativos a los TPC clásicos, y por otro la explosión de conocimiento en nuevos TPC ocurrida en la última década.

El tratamiento de los pacientes con trastornos plaquetarios congénitos se aborda, aparte de con medidas educativas, con fármacos hemostáticos como antifibrinolíticos, demospresina y, en casos de sangrado grave, con transfusiones de plaquetas o factor VII recombinante activo. Para patologías de riesgo vital (por sangrado grave o transformación maligna), la única

opción curativa es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, que adolece de una alta morbimortalidad. La terapia génica es puede ser la alternativa curativa en el futuro, si bien aún se encuentra en estadios iniciales de investigación.

Nuestro tercer ponente en el Simposio será el Dr. Pedro José Real del GENYO, Centro de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO), Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía. El Dr. Real es experto en el novedoso campo de las células madre pluripotentes humanas o hPSCs (tanto embrionarias o hESCs, como inducidas o iPSC), y en su enorme potencial de autorrenovación y diferenciación en cualquier estirpe celular. En su presentación el Dr. Real nos ilustrará sobre el uso de estas células como modelos de enfermedad plaquetaria congénita. Su grupo ha empleado recientemente estas células para modelar uno de los TPC más graves y más estudiados como es el síndrome de Bernard-Soulier.

Por último, se ha seleccionado para este Simposio la comunicación titulada “La expresión y/o funcionalidad de los receptores GPVI y CLEC-2 está regulada por el desarrollo tanto en plaquetas humanas como murinas”, que presentará la estudiante de doctorado Verónica Palma Barqueros de la Universidad de Murcia y CIBERER-U765. Desde hace años sabemos que las plaquetas de los neonatos son, en comparación con las de adulto, hiporreactivas frente a agonistas clásicos solubles clásicos como adrenalina, tromboxano A<sub>2</sub> o ADP, y también frente a proteínas adhesivas como colágeno. Sin embargo, los mecanismos de esta hiporreactividad no son bien conocidos. Hasta la fecha, apenas se ha investigado la reactividad de las plaquetas frente a agonistas que no actúan a través de receptores de siete dominios transmembrana o integrinas, sino mediante receptores con dominios ITAM como son las glicoproteína VI o CLEC-2. En esta comunicación se nos mostrarán datos novedosos sobre la expresión y la funcionalidad de este tipo de receptores ITAM en plaquetas de neonatos pretérmino y a término. También nos presentarán su estudio en un modelo murino, con el que se ha pretendido valorar la potencial regulación de estos receptores durante el desarrollo.

## CS-005. La expresión y/o funcionalidad de los receptores GPVI y CLEC-2 está regulada por el desarrollo tanto en plaquetas humanas como murinas

Palma-Barqueros V.<sup>1</sup>, Hardy A. T.<sup>2</sup>, Guijarro-Campillo R.<sup>3</sup>, Mota-Pérez N.<sup>1</sup>, Bohdan N.<sup>1</sup>, Blanco J. E. (3), Teruel-Montoya R.<sup>1</sup>, Caparrós-Pérez E.<sup>1</sup>, Antón A. I.<sup>1</sup>, Lozano M. L.<sup>1</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Watson S. P.<sup>2</sup>, Rivera J.<sup>1</sup>, Ferrer-Marín F.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Grupo de Investigación CB15/00055. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Murcia, España. <sup>2</sup>Institute of Cardiovascular Sciences. College of Medical and Dental Sciences. University of Birmingham. Birmingham, Reino Unido. <sup>3</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España. <sup>4</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Grupo de Investigación CB15/00055. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Murcia. Universidad Católica San Antonio-UCAM. Murcia, España

### Introducción

Los neonatos pretérmino son el grupo de edad con mayor riesgo de hemorragia intracraneal (HIC). Aunque las causas de esta HIC son complejas y múltiples, la conocida hiporreactividad plaquetaria a agonistas fisiológicos, incluyendo colágeno, se ha postulado como un potencial factor contribuyente. Los mecanismos que subyacen a esta hiporreactividad son, sin embargo, poco conocidos. En concreto, la reducida respuesta de las plaquetas neonatales al colágeno se ha atribuido tradicionalmente a un defecto en la movilización del calcio intracelular. De forma novedosa, estudios preliminares en nuestro laboratorio mostraron que las plaquetas de neonatos a término, en comparación con las de adultos, presentan un descenso en la expresión y funcionalidad de los receptores con dominio activador ITAM (Palma V., XXXII SETH 2016; CO-163). Esta familia de receptores incluye la glicoproteína VI (GPVI, principal receptor de colágeno), CLEC-2 y FC $\gamma$ RIIa, los cuales comparten la misma ruta de señalización.

### Objetivo

Dado que dicha hiporreactividad es dependiente de la edad gestacional, decidimos evaluar si los cambios observados entre neonatos a término y adultos son más pronunciados en los neonatos pretérmino. Adicionalmente, estudiaremos en un modelo murino si la regulación de estos receptores plaquetarios está condicionada también por el desarrollo.

### Métodos

En plaquetas procedentes de sangre de cordón umbilical de neonatos pretérmino (26-34 semana gestacional), a término (38-42 semanas) y sangre periférica de adultos sanos analizamos: a)

La expresión de los receptores ITAM, GPVI y CLEC-2, así como la de las GP Iba $\alpha$ ,  $\alpha$ Ib $\beta$ 3 y  $\alpha$ II $\beta$ 1 por citometría de flujo (CF); y b) la funcionalidad de GPVI, CLEC-2, y de los receptores plaquetarios de ADP y trombina en sangre total diluida por CF. Para ello, estudiamos la secreción de selectina-P (CD62) y la unión de fibrinógeno a  $\alpha$ Ib $\beta$ 3, basalmente y tras estimulación con PAR-1, PAR-4, ADP, PMA, CRP (agonista de GPVI), rodocetina (agonista de CLEC2) y CD9 (agonista de FC $\gamma$ RIIa). Adicionalmente, en plaquetas murinas pre y postnatales, evaluamos la expresión de todos los receptores mencionados previamente, así como la respuesta funcional con los agonistas PAR4, CRP y rodocetina.

### Resultados

Nuestros resultados muestran diferencias en la expresión de las GP Iba $\alpha$ ,  $\alpha$ Ib $\beta$ 3 y  $\alpha$ II $\beta$ 1 a lo largo del desarrollo humano. Además, mostramos por primera vez cambios en la expresión de GPVI y CLEC-2 durante la ontogenia en plaquetas humanas. En consonancia con estos hallazgos, observamos también cambios en la expresión de estos receptores en el modelo murino (Figura 1). En ambas especies, la reactividad plaquetaria en los estadios iniciales del desarrollo (neonatos prematuros y embriones murinos) tiende a ser menor, especialmente, en la respuesta a los agonistas de GPVI y CLEC-2 (Figura 2).

### Conclusión

Este estudio demuestra, por primera vez, que tanto en la especie humana como en el modelo murino, la expresión de los distintos receptores plaquetarios, en particular los receptores con dominios ITAM (GPVI y CLEC-2) y su funcionalidad, está regulada durante el desarrollo. Nuestros hallazgos podrían contribuir a explicar la conocida hiporreactividad plaquetaria a colágeno en plaquetas neonatales.

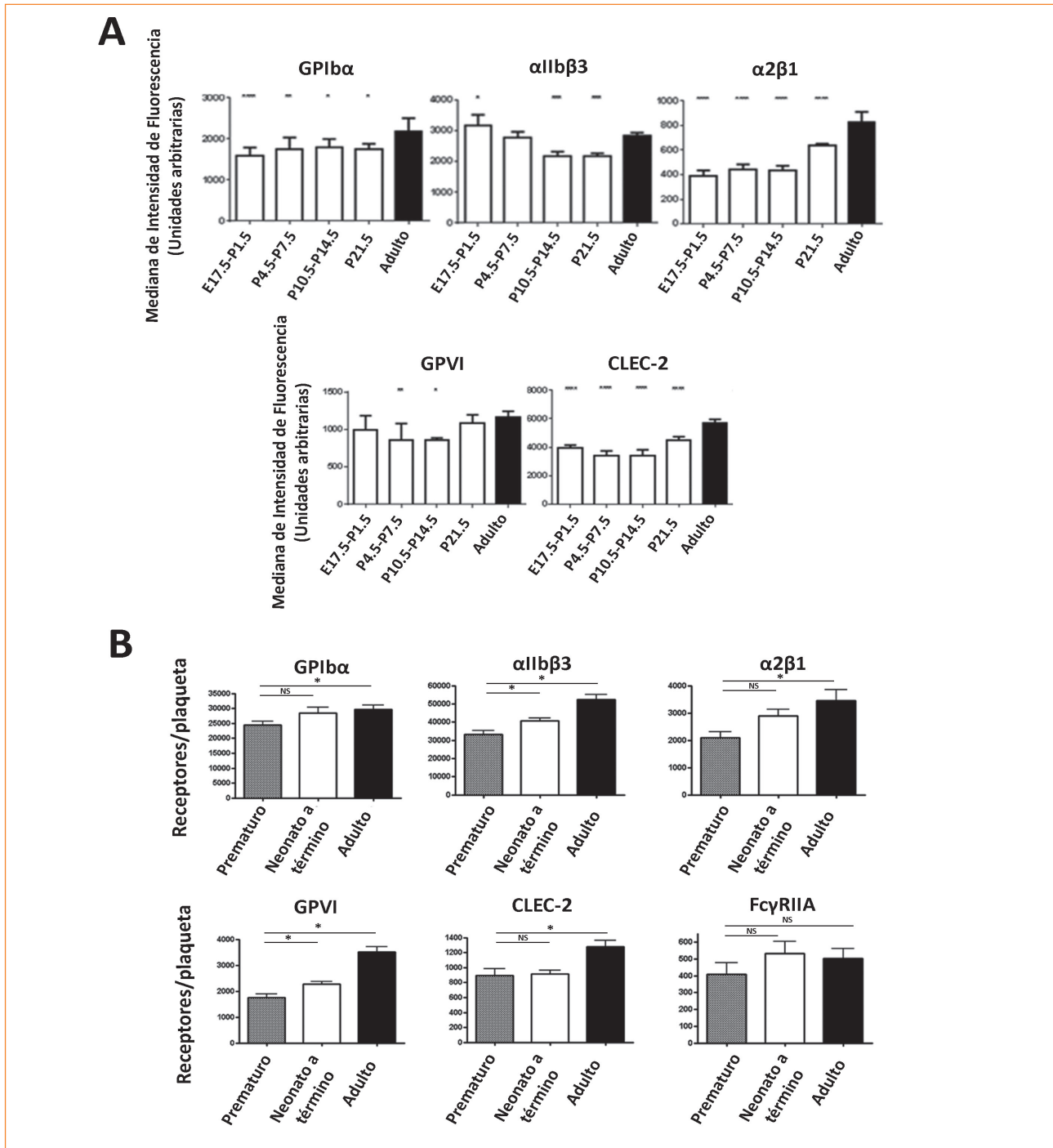
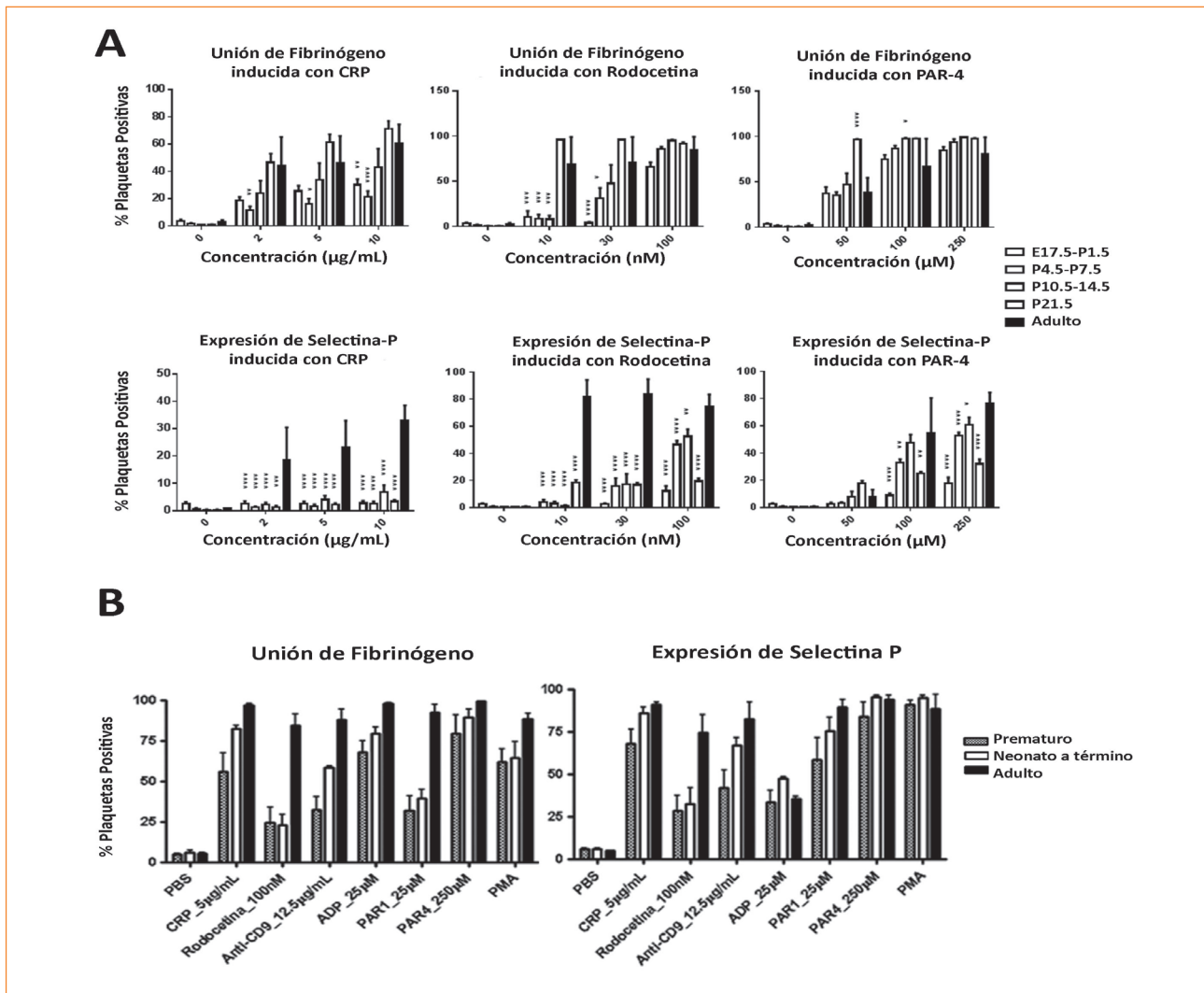


Figura 1. Expresión de receptores plaquetarios en muestras de neonatos y adultos de ratón (A), y humano (B).





**Figura 2.** Unión de fibrinógeno y expresión de selectina-P en plaquetas de neonato y adulto de ratón (A) y de humano (B), bajo estimulación con diferentes agonistas.

## Critical switches of platelet signaling and function

W. Bergmeier

Department of Biochemistry and Biophysics, McAllister Heart Institute, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA

Platelets are critical in the body's response to vascular injury (hemostasis). To form hemostatic plug platelets need to be able to respond to trace amounts of agonists produced at injury sites, and to rapidly transition to an adhesive state (integrin inside-out activation) required for plug formation. However, if unbalanced, this highly sensitive signaling machinery can lead to premature platelet activation and thrombocytopenia (low platelet count) and/or thrombosis (1).

The small GTPase RAP1 is a critical regulator of platelet adhesiveness (2). RAP1 cycles between a GDP-bound "off-state" and a GTP-bound "on-state", the latter being required for integrin activation. In platelets, the guanine nucleotide exchange factor (GEF), CalDAG-GEFI (RasGRP2), is the primary GEF mediating RAP1 activation. CalDAG-GEFI activity is regulated by a pair of EF hand domains, which have high sensitivity towards calcium ( $K_D \sim 80\text{nM}$ ) and thus sense minor changes in the cytoplasmic calcium concentration (3,4). Platelets lacking functional CalDAG-GEFI show strongly impaired sensitivity towards threshold concentrations of agonists, both *in vitro* and *in vivo*. In addition to sensitivity, CalDAG-GEFI is also critical for the near-immediate activation of RAP1, triggered by rapid calcium mobilization from stores in the endoplasmic reticulum. Both RAP1 activation and integrin inside-out activation are delayed in platelets from mice and humans lacking functional CalDAG-GEFI (5,6).

Our recent work identified the RAP-GAP, RASA3 (GAP1<sup>IP4bp</sup>, R-RAS-GAP) as a critical negative regulator of RAP1 signaling in platelets (7). RASA3 is anchored to the plasma membrane by a unique PH/Btk domain and thus is perfectly positioned to prevent premature integrin activation in resting platelets. Mice lacking functional RASA3 exhibit severe thrombocytopenia due to premature platelet activation in circulation. Concomitant deletion of CalDAG-GEFI reversed this phenotype in *Rasa3* mutant mice, strongly suggesting that RASA3 is critical to restrain the highly sensitive CalDAG-GEFI/RAP1 signaling pathway. Thus, RASA3 serves as a "hand brake" in circulating platelets, which is required to maintain these cells in a quiescent state. At sites of vascular injury, this brake needs to be released to allow for hemostatic plug formation. The

signal for RASA3 inactivation is provided by PI3 kinase signaling, downstream of the platelet receptor for ADP, P2Y<sub>12</sub>.

Together, our work identified an antagonistic balance between CalDAG-GEFI and RASA3 signaling in platelets, which is critical for the fine-tuning of platelet adhesiveness, both in the circulation and at sites of vascular injury. Genetic and environmental factors that shift the balance towards RAP1 activation may lead to thrombocytopenia and thrombosis, while those that lead to impaired RAP1 activation may cause bleeding in patients. The latter is impressively shown by the marked platelet adhesion defect and the moderate to severe bleeding diathesis observed in the various (> 10) patients with mutations in the gene for CalDAG-GEFI. In my presentation I will review the literature on RAP1 signaling in platelets and I will discuss unpublished work on structure-function studies for CalDAG-GEFI and best treatment practices for patients with platelet function disorders.

### References

1. Jackson SP. Arterial thrombosis--insidious, unpredictable and deadly. *Nat Med* 2011;17:1423-36.
2. Stefanini L, Bergmeier W. RAP1-GTPase signaling and platelet function. *J Mol Med* 2015.
3. Crittenden JR, Bergmeier W, Zhang Y, Piffath CL, Liang Y, Wagner DD, et al. CalDAG-GEFI integrates signaling for platelet aggregation and thrombus formation. *Nat Med* 2004;10:982-6.
4. Iwig JS, Vercoulen Y, Das R, Barros T, Limnander A, Che Y, et al. Structural analysis of autoinhibition in the Ras-specific exchange factor RasGRP1. *eLife* 2013;2:e00813-3.
5. Stolla M, Stefanini L, Roden RC, Chavez M, Hirsch J, Greene T, et al. The kinetics of alphaIIb beta3 activation determines the size and stability of thrombi in mice: implications for antiplatelet therapy. *Blood* 2011;117:1005-13.
6. Kato H, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Kashiwagi H, Morikawa Y, Morita D, et al. Human CalDAG-GEFI deficiency increases bleeding and delays alphaIIb beta3 activation. *Blood* 2016; 128:2729-33.
7. Stefanini L, Paul DS, Robledo RF, Chan ER, Getz TM, Campbell RA, et al. RASA3 is a critical inhibitor of RAP1-dependent platelet activation. *J Clin Invest* 2015;125(4):1419-32.

## Viejos y nuevos trastornos plaquetarios congénitos

M.<sup>a</sup> L. Lozano, V. Palma-Barqueros, V. Vicente, J. Rivera

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca. CIBERER-U765. Murcia

Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) componen un grupo de enfermedades raras que se heredan de forma tanto dominante, como recesiva o ligada al cromosoma X. Genéricamente, los dividimos en dos grandes grupos: a) trombocitopenias hereditarias (TH) caracterizadas por baja cifra de plaquetas en la circulación; y b) trombocitopatías congénitas (TC) que comprende aquellos TPC con un fallo en la funcionalidad plaquetaria. No obstante, en numerosos casos los TPC presentan tanto trombocitopenia como alteración funcional de las plaquetas (1-3). Acorde con su definición de enfermedades raras, su prevalencia es baja, y aunque no se conoce con exactitud posiblemente las cifras clásicas (1/10.000-1/1.000.000 según el tipo de TPC) están infraestimadas. En series recientes, estos TPC representan aproximadamente un 10% del total de las enfermedades hemorrágicas no adquiridas (4). Los TPC presentan una considerable heterogeneidad clínica, de laboratorio y molecular (1,5) lo que dificulta el diagnóstico precoz y preciso de los enfermos. En no pocos casos, la consecuencia ha sido un manejo clínico no óptimo o incluso perjudicial, e innecesariamente invasivo con terapias como la esplenectomía (2). Dificultades adicionales para el diagnóstico de los TPC son la escasa reproducibilidad y especificidad de las pruebas de función plaquetaria, y el limitado acceso de los clínicos al estudio molecular (6,7). La puesta en marcha centros de referencia y de proyectos multicéntricos como el de “Caracterización funcional y molecular de pacientes con TPC”, bajo la cobertura científica del Grupo de Trabajo de Patología Hemorrágica de la Sociedad Española de Trombosis y Hemorrágica, aspira a resolver en parte esas limitaciones (2,8).

Hasta hace poco el diagnóstico molecular de los TPC se abordaba mediante la secuenciación de Sanger de uno, o de unos pocos genes candidatos “señalados” por el fenotipo clínico-biológico, de los enfermos. Sin embargo, son muchos los genes potencialmente responsables de TPC y, como hemos dicho, en muchos tipos de TPC, los estudios del fenotipo plaquetario no son lo suficientemente específicos como para identificar con claridad genes candidatos a analizar por Sanger. Por eso, con esta aproximación clásica de secuenciación de genes candidatos, en menos del 50% de los pacientes con TPC se alcanzaba un diagnóstico molecular (2,8).

La secuenciación de alto rendimiento (HTS), antes llamada secuenciación de nueva generación o NGS, resuelve, al menos parcialmente, este problema porque nos permite explorar de forma rápida, precisa y simultánea múltiples genes o incluso el exoma o genoma completo de los enfermos. El uso de la HTS aún no es generalizado y tiene problemas no completamente resueltos, como la adecuada gestión de la gran cantidad de información genética que genera. Sin embargo, su enorme potencial y su precio cada vez más competitivo, hacen que se plantee el uso de esta tecnología

como la primera opción para el diagnóstico molecular de enfermedades en el ámbito clínico (9) incluyendo los TPC y otros trastornos hemorrágicos (4,10). Sin ningún género de duda, la aparición fulgurante de la HTS ha supuesto una auténtica revolución en el conocimiento de los TPC, reflejada en la identificación de bastantes nuevos trastornos, especialmente en el subgrupo de las TH (10-18).

En el ámbito de nuestro proyecto de “Caracterización funcional y molecular de pacientes con TPC” hemos estudiado aproximadamente a 150 pacientes. La clínica del enfermo y el estudio de fenotipo plaquetario fueron concordantes con la sospecha de TPC en el 95% de los casos. Globalmente, el estudio molecular, en una primera fase mediante secuenciación Sanger de genes candidatos y más recientemente mediante aplicación de HTS, nos ha permitido alcanzar el diagnóstico molecular de un tipo concreto de TPC en el 80% de los enfermos. En esta casuística tenemos una amplia representación de patologías plaquetarias clásicas, tales como síndrome de Bernard-Soulier, síndrome de Wiskott-Aldrich, trombocitopenia amegacariocítica congénita, trastornos asociados a MYH9, trombocitopenia de Glanzmann, síndrome de Hermansky-Pudlak o síndrome de Chediak-Higashi (2,12,19,20). Además, sobre todo gracias a la aplicación de tecnología HTS, en aproximadamente un 25% de los pacientes hemos diagnosticado un tipo de TPC de caracterización molecular más reciente, tales como trombocitopenia por ausencia de radio, trombocitopenia por alteraciones en ANKRD26, trombocitopenia por alteraciones en genes de proteínas del citoesqueleto (tubulina  $\beta$ 1, actinina 1, filamina A o DIAPH1), o fallo de activación de la integrina  $\alpha$ Ib $\beta$ 3 por alteración congénita de su regulador CalDAG-GEF1 (12,21).

A partir de los resultados obtenidos en nuestro proyecto multicéntrico de estudio de TPC, en esta presentación haremos una perspectiva actual de las patologías plaquetarias, tratando por un lado aspectos significativos y novedosos relativos a los TPC clásicos, y por otro la explosión de conocimiento en nuevos TPC ocurrida en la última década.

### Agradecimientos

Los estudios de los TPC aquí presentados se han realizado de acuerdo con los objetivos del Proyecto “Caracterización funcional y molecular de pacientes con trastornos plaquetarios hereditarios”, aprobado por el Grupo de Trabajo de Diátesis Hemorrágica de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Damos las gracias a los pacientes, sus familias, y sus médicos por proporcionar muestras e información. El proyecto ha contado con financiación parcial, concedida por el Grupo de Trabajo de Diátesis Hemorrágica en su convocatoria 2016. Agradecemos a Constantino

Martínez, José Padilla, Nerea Mota, Isabel Sánchez-Guiu, Eva-Caparrós, Neil Morgan, Steve Watson y Wolfgang Bergmeier, la ayuda prestada en los estudios de los pacientes. Los estudios de HTS en la mayoría de enfermos se ha realizado en estrecha colaboración con los Dres. José María Bastida, José R. González Porras, Jesús M. Hernández Rivas y todo su equipo, del Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. La investigación del grupo de está respaldada por ayudas del Instituto de Salud Carlos III y Feder (PI14 / 01956 y CB15 / 00055).

## Bibliografía

- Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006;135(5):603-33.
- Sánchez-Guiu I, Antón AI, Padilla J, et al. Functional and molecular characterization of inherited platelet disorders in the Iberian Peninsula: results from a collaborative study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:213.
- Balduini CL, Noris P. Inherited thrombocytopenias. *Hematology* 2015;20(6):374-5.
- Sivapalaratnam S, Collins J, Gomez K. Diagnosis of inherited bleeding disorders in the genomic era. *Br J Haematol* 2017 DOI: 10.1111/bjh.14796. Epub ahead of print.
- Nurden AT, Nurden P. Congenital platelet disorders and understanding of platelet function. *Br J Haematol* 2014;165(2):165-78.
- Gresele P. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13(2):314-22.
- Gresele P, Bury L, Falcinelli E. Inherited Platelet Function Disorders: Algorithms for Phenotypic and Genetic Investigation. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(3):292-305.
- Watson SP, Lowe GC, Lordkipanidze M, Morgan NV. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders. *J Thromb Haemost* 2013;11(1):351-63.
- Sikkema-Raddatz B, Johansson LF, de Boer EN, et al. Targeted next-generation sequencing can replace Sanger sequencing in clinical diagnostics. *Hum Mutat* 2013;34(7):1035-42.
- Lentaigne C, Freson K, Laffan MA, Turro E, Ouwehand WH. Inherited platelet disorders: toward DNA-based diagnosis. *Blood* 2016;127(23):2814-23.
- Balduini CL, Melazzini F. Research at the heart of hematology: thrombocytopenias and platelet function disorders. *Haematologica* 2017;102(2):203-5.
- Bastida JM, Lozano ML, Benito R, et al. Introducing high-throughput sequencing into mainstream of genetic diagnosis practice in inherited platelet disorders. 2017 (under review).
- Bianchi E, Norfo R, Pennucci V, Zini R, Manfredini R. Genomic landscape of megakaryopoiesis and platelet function defects. *Blood* 2016;127(10):1249-59.
- Daly ME, Leo VC, Lowe GC, Watson SP, Morgan NV. What is the role of genetic testing in the investigation of patients with suspected platelet function disorders? *Br J Haematol* 2014;165(2):193-203.
- Johnson B, Lowe GC, Futterer J, et al. Whole exome sequencing identifies genetic variants in inherited thrombocytopenia with secondary qualitative function defects. *Haematologica* 2016;101(10):1170-9.
- Savoia A. Molecular basis of inherited thrombocytopenias: an update. *Curr Opin Hematol* 2016;23(5):486-92.
- Simeoni I, Stephens JC, Hu F, et al. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood* 2016;127(23):2791-803.
- Westbury SK, Mumford AD. Genomics of platelet disorders. *Hemophilia* 2016;22(5):20-4.
- Sánchez-Guiu I, Antón AI, García-Barbera N, et al. Chediak-Higashi syndrome: description of two novel homozygous missense mutations causing divergent clinical phenotype. *Eur J Haematol* 2014;92(1):49-58.
- Sánchez-Guiu I, Torregrosa JM, Velasco F, et al. Hermansky-Pudlak syndrome. Overview of clinical and molecular features and case report of a new HPS-1 variant. *Hamostaseologie* 2014;34(4):301-9.
- Lozano ML, Cook A, Bastida JM, et al. Novel mutations in RASGRP2, which encodes CalDAG-GEFI, abrogate Rap1 activation, causing platelet dysfunction. *Blood* 2016;128(9):1282-9.

## Células iPSC: nuevas herramientas en la investigación y corrección de los trastornos plaquetarios congénitos

L. López-Onieva<sup>1</sup>, M. Bonillo<sup>1,2</sup>, G. Martínez-Navajas<sup>1</sup>, R. Montes<sup>1</sup>, M. Lozano<sup>3</sup>, V. Vicente<sup>3</sup>, J. Rivera<sup>3</sup>, V. Ramos-Mejía<sup>1</sup>, P. J. Real<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>GENYO: Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica. Granada. <sup>2</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada. <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Messeguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia

Bajo el término de células madre pluripotentes humanas (hPSCs, de sus siglas en inglés *human pluripotent stem cells*) se incluyen tanto las células madre embrionarias humanas (hESCs, del inglés *human embryonic stem cells*) como las células madre pluripotentes inducidas o iPSCs (del inglés *induced pluripotent stem cells*). Ambos tipos celulares pueden cultivarse durante largos periodos de tiempo manteniendo un estado indiferenciado (auto-renovación). Además, tienen el potencial de diferenciarse a todos los tipos celulares presentes en un organismo humano adulto. Las hESCs fueron aisladas por primera vez a partir de la masa celular interna de embriones humanos en 1998 (1). Por su parte, este año celebramos el décimo aniversario de la generación de las primeras iPSCs humanas (2,3). Ambos descubrimientos han supuesto una gran revolución no solo en el campo de la medicina regenerativa, sino también ha derribado dogmas establecidos tanto en biología celular como biología del desarrollo.

Entre las posibles aplicaciones potenciales de las hPSCs destacamos el desarrollo de modelos de enfermedad y más concretamente en la generación de modelos celulares humanos de trombocitopenias. Es una condición en la que los pacientes muestran números muy bajos de plaquetas en sangre debido a distintos factores entre los que se incluyen defectos genéticos (4). Dentro de estos desórdenes genéticos existe un grupo de patologías denominadas trombopatías congénitas (5-7). Estos pacientes presentan alteraciones genéticas que afectan tanto al número como a la funcionalidad de las plaquetas.

Una de estas trombopatías se denomina síndrome de Bernard-Soulier (SBS) (8,9). Es una enfermedad rara autosómica recesiva caracterizada por una trombocitopenia severa, plaquetas más grandes de lo normal y con baja capacidad de adhesión a colágeno provocando frecuentes hemorragias. Este síndrome es extremadamente raro con una prevalencia de 1 en 1.000.000, aunque algunos autores consideran que puede estar infra estimada debido a que no se reportan todos los casos o se realiza un diagnóstico erróneo de los pacientes (10). Sus manifestaciones clínicas incluyen entre otras, púrpura, epistaxis, menorragia y sangrado gingival y gastrointestinal.

Desde el punto de vista molecular, el origen de la enfermedad es una mutación en uno de los genes *GPIBA*, *GPIBB* o *GPIX* que codifican los componentes del complejo glicoproteico GPIB-V-IX, un receptor de membrana que se expresa en los megacariocitos (precursores de las plaquetas) y en las plaquetas maduras. La mayoría de los casos de SBS están originados por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas, de manera que suele considerarse una enfermedad autosómica recesiva. Sin embargo, se han descrito algunos casos de SBS autosómicos dominantes,

como la mutación p.Leu57Phe o la mutación p.Ala156Val (variante Bolzano) (11,12) ambos en el gen *GPIBA*, cuya presencia en heterocigosis desencadena SBS.

Hasta la fecha se han registrado más de cien mutaciones diferentes en pacientes de SBS distribuidas en los tres genes *GPIBA*, *GPIBB* o *GPIX* en todo el mundo. En España, el grupo liderado por el Dr. Vicente en el Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital General Universitario Morales Messeguer/Centro Regional de Hemodonación/IMIB-Arrixaca ha realizado un estudio coordinado de caracterización funcional y molecular de diferentes trombopatías congénitas detectando 8 casos de SBS en la población ibérica (España y Portugal) (13). Este estudio ha permitido descubrir nuevas mutaciones no descritas con anterioridad en otros pacientes de SBS, como la mutación homocigota p.Trp71Arg en el gen *GPIX* o la mutación homocigota p.Pro90Ser en el gen *GPIBB*.

Las mutaciones en los genes *GPIBA*, *GPIBB* o *GPIX* resultan en la ausencia o disfunción del complejo GPIB-V-IX y como consecuencia estos pacientes sufren frecuentes hemorragias (14). La función principal del complejo GPIB-V-IX es interactuar con el Factor von Willebrand (FvW), una proteína necesaria para la activación, agregación y formación del trombo plaquetario cuando existe una lesión vascular (8,9). También se ha visto que puede interactuar con P-selectina, localizada en la superficie de las plaquetas y células endoteliales (15), y la integrina  $\alpha_{\text{M}}\beta_2$ /Mac-1 (CD11b/CD18) presente en la superficie de leucocitos activados (16). La interacción con estos ligandos con el complejo GPIB-V-IX promueve la señalización intraplaquetaria, mediada por filamina-A, encargada de la reestructuración del citoesqueleto, y varios mediadores de la transducción de señal como la calmodulina, 14-3-3 $\zeta$  o la subunidad p85 de la PI3K (Fosfoinositol 3-quinasa).

En la actualidad el tratamiento habitual que reciben los pacientes de SBS es similar al del resto de pacientes de otras trombopatías genéticas asociados a sangrados (17,18). Consistirá en una serie de terapias encaminadas a reducir las hemorragias espontáneas leves y las severas causadas de forma accidental o programada (cirugía, parto, intervención dental, etc.). Se emplean agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico o ácido aminocaproico) para controlar epistaxis, menorragia y sangrado gingival. La desmopresina promueve la liberación del FvW endotelial y el factor de coagulación VIII a la sangre, cuya consecuencia es la reducción de los tiempos de sangrado. Se utiliza frente a procedimientos quirúrgicos más importantes y se administra por vía intravenosa antes de la operación. Para controlar los sangrados excesivos durante la menstruación se puede también administrar tratamiento hormonal. Sin embargo, en casos de traumatismo o intervenciones quirúrgicas importantes, se requerirán transfusiones de plaquetas.



El inconveniente de las transfusiones plaquetarias reiteradas es que los pacientes acaban desarrollando aloanticuerpos frente a moléculas del HLA o de las propias proteínas del complejo GPIB-V-IX (refratariedad plaquetaria). Además, los preparados plaquetarios suelen proceder de un “pool” de varios donantes, aumentado así las posibilidades de este rechazo inmunológico. Por eso se recomienda, la transfusión de plaquetas procedentes de un solo donante con un HLA compatible y con depleción leucocitaria (17).

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCs) a partir de donantes de idéntico HLA se ha probado con éxito en varios pacientes de SBS (19,20). Se justificó esta técnica porque dichos pacientes habían desarrollado refratariedad plaquetaria y tenían familiares con idéntico HLA que sirvieron como donantes compatibles. Como el SBS es un defecto genético que afecta a un solo gen, este desorden podría ser un futuro candidato para la terapia génica de reemplazo. La restauración del gen mutado en las HSCs de estos pacientes y su posterior autotrasplante supondría un avance extraordinario en el tratamiento de esta enfermedad.

A pesar de los avances en modelos animales de enfermedad de SBS hasta el momento no se habían generados modelos humanos de SBS donde probar tratamientos basados en terapia génica. El modelo ideal serían las células madre hematopoyéticas (HSCs) de pacientes de SBS, pero estas no pueden ser mantenidas *in vitro* por largos periodos de tiempo debido a su rápida diferenciación o muerte. Por el contrario, las iPSC tienen una capacidad proliferativa ilimitada y un potencial para diferenciarse a cualquier tipo celular del cuerpo, incluidas las HSCs, haciendo estas células una fuente excepcional de tejido humano que contiene el desorden genético causante de la enfermedad (2,21). Por tanto, las iPSC derivadas de pacientes de SBS se presentan como un modelo de enfermedad excelente para analizar el impacto que nuevas terapias, como la terapia génica, pudieran tener en el tratamiento de la enfermedad humana.

En colaboración con el grupo liderado por el Dr. Vicente del Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital General Universitario Morales Meseguer de Murcia hemos generado los primeros modelos celulares del SBS (iPSC-SBS) mediante reprogramación de células mononucleares de sangre periférica de pacientes con mutaciones en el gen *GPIX* (22-24). Para validar estas herramientas necesitaremos protocolos de diferenciación megacariocítica partiendo de iPSCs. A día de hoy muy pocos grupos en el mundo hemos diferenciado iPSCs o células embrionarias humanas (hESC) hacia megacariocitos y plaquetas humanas de una manera eficiente. El grupo del Dr. Eto reportó la producción de megacariocitos y plaquetas a partir de hESC e iPSCs usando un sistema optimizado de co-cultivo en líneas celulares estromales de origen animal OP9 y C3H10T1/2 (25,26). Posteriormente, el grupo del Dr. Lanza publicó un primer protocolo en dos fases, primero en EBs y luego sobre OP9 (27). Basándonos en este protocolo y en colaboración con el Dr. Martín (GENyO), hemos desarrollado un protocolo de diferenciación megacariocítica muy efectivo partiendo de hESC que emplea la sobreexpresión de *SCL/TAL1* como potenciador de la producción de megacariocitos y plaquetas *in vitro* (28).

En la presente comunicación describiremos los modelos celulares humanos de SBS (iPSC-SBS) generados en nuestro laboratorio que nos van a permitir en primer lugar entender la

biología de esta patología y en segundo lugar para probar nuevas herramientas (vectores lentivirales y vectores de edición génica basados en CRISPR/Cas9) de rescate genético de las mutaciones en el gen *GPIX*.

## Bibliografía

1. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-7.
2. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861-72.
3. Takahashi K, Yamanaka S. A decade of transcription factor-mediated reprogramming to pluripotency. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016;17:183-93.
4. Eto K, Kunishima S. Linkage between the mechanisms of thrombocytopenia and thrombopoiesis. *Blood* 2016;127:1234-41.
5. Nurden AT, Nurden P. Congenital platelet disorders and understanding of platelet function. *Br J Haematol* 2014;165:165-78.
6. Nurden AT, Nurden P. Inherited disorders of platelet function: selected updates. *J Thromb Haemost* 2015;13(Suppl 1): S2-9.
7. Bianchi E, Norfo R, Pennucci V, Zini R, Manfredini R. Genomic landscape of megakaryopoiesis and platelet function defects. *Blood* 2016;127:1249-59.
8. Berndt MC, Andrews RK. Bernard-Soulier syndrome. *Haematologica* 2011;96:355-9.
9. Andrews RK, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:656-62.
10. Savoia A, Pastore A, De Rocco D, Civaschi E, Di Stazio M, Bottega R, et al. Clinical and genetic aspects of Bernard-Soulier syndrome: searching for genotype/phenotype correlations. *Haematologica* 2011;96:417-23.
11. Savoia A. Autosomal dominant macrothrombocytopenia in Italy is most frequently a type of heterozygous Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 2001;97:1330-5.
12. De Marco L, Mazzucato M, Fabris F, De Roia D, Coser P, Girolami A, et al. Variant Bernard-Soulier syndrome type bolzano. A congenital bleeding disorder due to a structural and functional abnormality of the platelet glycoprotein Ib-IX complex. *J Clin Invest* 1990;86:25-31.
13. Sánchez-Guiu I, Antón AI, Padilla J, Velasco F, Lucia JF, Lozano M, et al. Functional and molecular characterization of inherited platelet disorders in the Iberian Peninsula: results from a collaborative study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:213.
14. Nurden AT, Caen JP. Specific roles for platelet surface glycoproteins in platelet function. *Nature* 1975;255:720-2.
15. Romo GM, Dong JF, Schade AJ, Gardiner EE, Kansas GS, Li CQ, et al. The glycoprotein Ib-IX-V complex is a platelet counterreceptor for P-selectin. *J Exp Med* 1999;190:803-14.
16. Simon DI, Chen Z, Xu H, Li CQ, Dong JF, McIntire LV, et al. Platelet glycoprotein Ibalph is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18). *J Exp Med* 2000;192:193-204.
17. Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol* 2010;149:813-23.
18. Seligsohn U. Treatment of inherited platelet disorders. *Haemophilia* 2012;18(Suppl 4):161-5.
19. Locatelli F, Rossi G, Balduini C. Hematopoietic stem-cell transplantation for the Bernard-Soulier syndrome. *Ann Intern Med* 2003;138:79.
20. Rieger C, Rank A, Fiegl M, Tischer J, Schiel X, Ostermann H, et al. Allogeneic stem cell transplantation as a new treatment option for



- patients with severe Bernard-Soulier Syndrome. *Thromb Haemost* 2006;95:190-1.
21. Kim C. Disease modeling and cell based therapy with iPSC: future therapeutic option with fast and safe application. *Blood Res* 2014;49:7-14.
  22. López-Onieva L, Montes R, Lamolda M, Romero T, Ayllon VV, Lozano ML, et al. Generation of induced pluripotent stem cells (iPSCs) from a Bernard-Soulier syndrome patient carrying a W71R mutation in the GPIX gene. *Stem Cell Res* 2016 DOI: 10.1016/j.scr.2016.04.013.
  23. López-Onieva L, Machuca C, Lamolda M, Montes R, Lozano ML, Vicente V, et al. Generation of a human induced pluripotent stem cell (iPSC) line from a Bernard-Soulier syndrome patient with the mutation p.Asn45Ser in the GPIX gene. *Stem Cell Res* 2016;17:603-6.
  24. López-Onieva L, Lamolda M, Montes R, Lozano ML, Vicente V, Rivera J, et al. Induced pluripotent stem cells derived from Bernard-Soulier Syndrome patient's peripheral blood cells with a p.Phe55Ser mutation in the GPIX gene. *Stem Cell Res* 2017;20:10-3.
  25. Takayama N, Nishikii H, Usui J, Tsukui H, Sawaguchi A, Hiroyama T, et al. Generation of functional platelets from human embryonic stem cells in vitro via ES-sacs, VEGF-promoted structures that concentrate hematopoietic progenitors. *Blood* 2008;111:5298-306.
  26. Takayama N, Nishimura S, Nakamura S, Shimizu T, Ohnishi R, Endo H, et al. Transient activation of c-MYC expression is critical for efficient platelet generation from human induced pluripotent stem cells. *J Exp Med* 2010;207:2817-30.
  27. Lu S-J, Li F, Yin H, Feng Q, Kimbrel EA, Hahm E, et al. Platelets generated from human embryonic stem cells are functional in vitro and in the microcirculation of living mice. *Cell Res* 2011;21:530-45.
  28. Toscano MG, Navarro-Montero O, Ayllon V, Ramos-Mejia V, Guerrero-Carreno X, Bueno C, et al. SCL/TAL1-mediated transcriptional network enhances megakaryocytic specification of human embryonic stem cells. *Mol Ther* 2015;23:158-70.



# Sesión Plenaria

**Coordinadores:** **Dr. Jorge Sierra Gil**

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

**Dra. José A. Páramo González**

*Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia*

**Dra. M.<sup>a</sup> Victoria Mateos Manteca**

*Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca*

**Dr. Ramón Lecumberri Villamediana**

*Clínica Universidad de Navarra. Pamplona*



## Linfomas

### SP 001 Detección de inserciones crípticas de *enhancers* de inmunoglobulinas en los genes *CCND2* y *CCND3* en linfomas de células del manto ciclina D1-negativos

Bea S.<sup>1</sup>, Martín-García D.<sup>1</sup>, Navarro A.<sup>1</sup>, Clot G.<sup>1</sup>, Ribera-Cortada I.<sup>2</sup>, Rymkiewicz G.<sup>3</sup>, De Leval L.<sup>4</sup>, Rosenwald A.<sup>5</sup>, Ferry J.<sup>6</sup>, Fu K.<sup>7</sup>, Delabie J.<sup>8</sup>, Weisenburger D.<sup>9</sup>, O'Connor S. J.<sup>10</sup>, Swerdlow S. H.<sup>11</sup>, Espinet B.<sup>12</sup>, Matutes E.<sup>13</sup>, Siebert R.<sup>2</sup>, Ott G.<sup>14</sup>, Quintanilla-Martínez L.<sup>15</sup>, Jaffe E. S.<sup>16</sup>, López-Otín C.<sup>17</sup>, Puente X. S.<sup>18</sup>, Campo E.<sup>18</sup>, Salaverria I.<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. CIBERONC. Barcelona.

<sup>2</sup>Hospital Clínic. Barcelona. <sup>3</sup>The Maria Skłodowska-Curie Institute Oncology Center. Warsaw, Poland. <sup>4</sup>Instituto de Patología. Centro Hospitalario Universitario Vaudois. Lausanne, Suiza. <sup>5</sup>University of Würzburg, and Comprehensive Cancer Center Mainfranken. Würzburg, Alemania. <sup>6</sup>Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School. Boston, Massachusetts. Estados Unidos. <sup>7</sup>University of Nebraska Medical Center. Omaha, NE. Estados Unidos. <sup>8</sup>University of Toronto and Oslo University Hospital. Oslo, Noruega. <sup>9</sup>VU University Medical Center. Amsterdam, Holanda. <sup>10</sup>HMDS Laboratory. Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. St James's Institute of Oncology. Leeds, Reino Unido. <sup>11</sup>University of Pittsburgh School of Medicine. Pittsburgh, PA, Estados Unidos. <sup>12</sup>IMIM-Hospital del Mar. Barcelona. <sup>13</sup>Institute of Human Genetics. University of Ulm. Ulm, Alemania. <sup>14</sup>Robert-Bosch-Krankenhaus, and Dr. Margarete Fischer-Bosch Institute of Clinical Pharmacology. Stuttgart, Alemania. <sup>15</sup>Institute of Pathology. Eberhard-Karls-University of Tübingen. Tübingen, Alemania. <sup>16</sup>Center for Cancer Research, National Cancer Institute. National Institutes of Health. Bethesda, Estados Unidos. <sup>17</sup>Instituto Universitario de Oncología. Universidad de Oviedo. Oviedo. <sup>18</sup>Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. CIBERONC. Barcelona

**Introducción:** Recientemente se ha identificado un subgrupo de pacientes de linfoma de células del manto ciclina D1-negativo (LCM ciclina D1<sup>-</sup>), y en aproximadamente la mitad de estos casos se han detectado reordenamientos y sobreexpresión del gen *CCND2* como mecanismo alternativo a la translocación de ciclina D1. Sin embargo, las alteraciones genéticas primarias en estos linfomas son aún poco conocidas.

**Objetivo:** Nos planteamos identificar los posibles mecanismos potenciales que conllevan a la patogénesis de los LCM ciclina D1<sup>-</sup>.

**Métodos:** Investigamos una serie de 66 pacientes de LCM ciclina D1<sup>-</sup>/SOX11<sup>+</sup> mediante una combinación de técnicas, incluyendo hibridación *in situ* fluorescente (FISH), *microarrays* de expresión y de copia génica, y tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS), estudiando 4 genomas enteros con librerías *mate-pair*, un genoma entero con librerías *paired-end* y tres exomas.

**Resultados:** Prácticamente todos los casos de LCM ciclina D1<sup>-</sup> (57/58, 98%) mostraron sobreexpresión de otras ciclinas de la fase G1/S: *CCND2* en 62%, *CCND3* en 21%, y una sobreexpresión moderada de *CCNE1* y *CCNE2* en 11% de los casos. Los reordenamientos de *CCND2* se detectaron mediante FISH en 25/36 casos (69%) con sobreexpresión de *CCND2*, mientras que en el resto de los casos, así como en los casos con sobreexpresión de *CCND3* no se identificaron reordenamientos de *CCND2*, *CCND3* o inmuno-

globulinas (IG) mediante sondas *break-apart*. Con la combinación de técnicas de NGS detectamos inserciones crípticas del *enhancer* de las cadenas ligeras de las IG (2 IGK y 1 IGL) cerca de *CCND3* en 3 de casos con sobreexpresión de *CCND3*, que fueron validados mediante secuenciación Sanger y FISH con sondas diseñadas específicamente. Además, usando estas sondas, detectamos yuxtaposiciones crípticas de IGK en los genes *CCND3* y *CCND2* en otros 6 y 3 casos, respectivamente. El análisis del genoma completo de uno de los casos sin sobreexpresión de *CCND2* ni *CCND3* mostró 42 alteraciones estructurales, 24 alteraciones de copia génica, y 30 mutaciones. Sin embargo, no pudimos detectar ningún evento primario implicando ninguna de las ciclinas G1/S o los genes IG. Analizamos los perfiles de alteraciones genómicas de 47 LCM ciclina D1<sup>-</sup> y observamos que son altamente complejos y muy similares a los LCM convencionales D1<sup>+</sup>/SOX11<sup>+</sup>.

**Conclusiones:** En resumen, hemos identificado nuevas inserciones crípticas de las regiones del *enhancer* de las cadenas ligeras de las IG en los genes *CCND2* y *CCND3*, no detectables mediante citogenética o sondas *break-apart*. En total, 70% y 18% presentan reordenamiento y/o sobreexpresión de *CCND2* y *CCND3*, respectivamente, mientras que el 6% muestra sobreexpresión de *CCNE1* y *CCNE2* sin reordenamiento genético identificado. La detección de los reordenamientos de *CCND2/D3* con sondas adecuadas o la detección de niveles elevados de mRNA de expresión de estos genes, junto con la expresión de SOX11, representan una herramienta diagnóstica útil para la detección de los LCM ciclina D1<sup>-</sup> y además nos proporcionan nuevas perspectivas de la patogénesis de este subgrupo raro de linfomas.

**Financiación:** FIS-ISCIII P114/00571, La Marató TV3-Cancer/2013410, SAF2015-64885-R, Generalitat de Catalunya 2013-SGR-378, 2013-SGR-0795, Fondos FEDER y CERCA program.

## Tratamientos antitrombóticos

### SP 002 Predicción a largo plazo del riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular: comparación de las escalas ABC-stroke y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Rivera Caravaca J. M.<sup>1</sup>, Esteve Pastor M. A.<sup>2</sup>, Valdés M.<sup>2</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Lip Gregory Y. H.<sup>3</sup>, Marín F.<sup>4</sup>, Roldán V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca). Murcia, España. <sup>2</sup>Departamento de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca). CIBER-CV. Murcia, España. <sup>3</sup>Institute of Cardiovascular Sciences. University of Birmingham. Reino Unido. <sup>4</sup>Aalborg Unidad de Investigación de Trombosis. Departamento de Medicina Clínica. Universidad de Aalborg. Dinamarca

**Introducción:** Los pacientes con fibrilación auricular (FA) tienen un riesgo incrementado de ictus, pero este riesgo no es homogéneo y depende a su vez de la presencia de otros factores de riesgo.

Los más comunes están incluidos en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, que ayuda a seleccionar los pacientes que necesitan terapia con anticoagulantes orales. Desde hace años, se viene estudiando el papel de los biomarcadores en el riesgo de ictus en la FA. Recientemente, la escala ABC-stroke (edad, biomarcadores [NT-proBNP y troponina T de alta sensibilidad] e historia clínica [ictus previo]) ha sido propuesta para predecir el ictus en la FA. Sin embargo esta escala deriva del ensayo clínico ARISTOTLE, con un seguimiento clínico corto, y no ha sido validada en pacientes del “mundo real”. En el presente estudio hemos comparado por primera vez la capacidad predictiva a largo plazo de la escala ABC-stroke con la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, en una cohorte de pacientes con FA del mundo real.

**Métodos:** Se incluyeron de manera consecutiva 1.125 pacientes con FA, estables en terapia con AVK (INR 2,0-3,0) durante al menos 6 meses previos. En la inclusión se evaluaron los niveles de troponina T de alta sensibilidad y de NT-proBNP. Se calculó la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y mediante el diseño de una calculadora informática se calculó la puntuación de la escala ABC-stroke. Se registraron los ictus isquémicos durante un periodo de 6,5 años (RIQ 4,3-7,9).

**Resultados:** Las puntuaciones medianas de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y ABC-stroke fueron 4 (IQR 3-5) and 9,1 (IQR 7,3-11,3), respectivamente. A los 6,5 años, 114 pacientes sufrieron un ictus isquémico (1,55%/año). De éstos, el 99,1% eran pacientes de “alto riesgo” según CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, mientras que según ABC-stroke el 68,4% eran de alto riesgo (Tabla I). Solo 1 paciente categorizado como riesgo “bajo-moderado” según CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sufrió un ictus isquémico a los 6,5 años (0,31%/año). Sin embargo, con la escala ABC-stroke, 36 pacientes con riesgo “bajo-moderado” sufrieron un ictus (1,1%/año). Así, a los 6,5 años, el 6,64% de los pacientes categorizados con riesgo “bajo-moderado” con ABC-stroke sufrieron ictus isquémicos, mientras que solo el 1,59% de los pacientes con riesgo “bajo-moderado” CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc lo sufrieron. El esta-

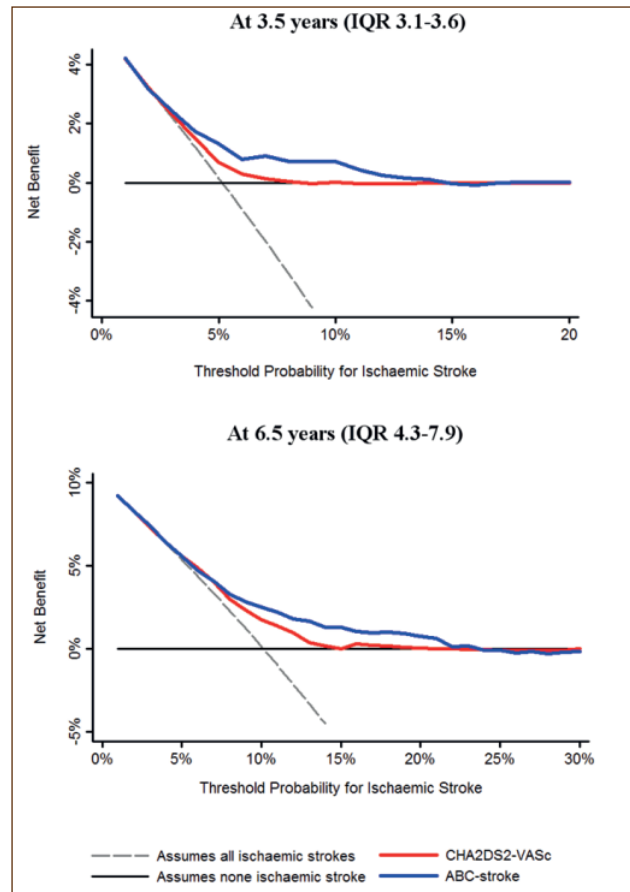
**Tabla I. Distribución de los ictus isquémicos según categorías de riesgo de ictus**

Categoría de riesgo	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc		ABC-stroke	
	n (%)	tasa anual (%/año)	n (%)	tasa anual (%/año)
<b>A los 3,5 años Ictus isquémicos (n = 58)</b>				
Riesgo bajo	0 (0,0)	0	1 (1,7)	0,54
Riesgo moderado	1 (1,7)	0,58	16 (27,6)	0,96
Riesgo elevado	57 (98,3)	1,55	41 (70,7)	2,03
<b>A los 6,5 años Ictus isquémicos (n = 114)</b>				
Riesgo bajo	0 (0,0)	0	1 (0,9)	0,30
Riesgo moderado	1 (0,9)	0,31	35 (30,7)	1,10
Riesgo elevado	113 (99,1)	1,64	78 (68,4)	2,06

dístico-c de la escala ABC-stroke a los 3,5 años de seguimiento fue significativamente superior al de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (0,663 vs. 0,600; p=0,046), pero a los 6,5 años ambos fueron no estadísticamente diferentes. El índice integrado de la discriminación (IDI) mostró una leve mejoría (< 2%) en la sensibilidad con la escala ABC-stroke. La mejoría neta de la reclasificación (NRI) de la escala ABC-stroke respecto a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc no fue significativamente diferente a los 3,5 años, e incluso mostró una significativa reclasificación negativa a los 6,5 años (-5,3%; p < 0,001) (Tabla II). Las curvas de decisión no mostraron una marcada mejoría en la utilidad clínica de la ABC-stroke sobre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Figura 1).

**Conclusiones:** En pacientes con FA anticoagulados, la nueva escala ABC-stroke no ofrece una significativa mejoría predictiva en comparación con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en un periodo largo de seguimiento. La escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc identifica de manera más correcta a los pacientes de “bajo riesgo” que la escala ABC-stroke.

*Financiación:* Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Fondo Europeo de Desarrollo Regio-



**Figura 1.** Curvas de decisión de las escalas ABC-stroke y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Este análisis muestra la utilidad clínica de cada escala basándose en un continuo de potenciales umbrales de probabilidad para el ictus isquémico (eje x) y el beneficio neto de utilizar cada modelo para estratificar a los pacientes en riesgo (eje y) en relación con asumir que ningún paciente tendrá un ictus isquémico.



nal (FEDER) (P113/00513 and P14/00253), Fundación Séneca (19245/PI/14) y el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB16/AP/01/06). José Miguel Rivera Caravaca ha recibido una

beca de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia para la realización de breves estancias formativas internacionales, donde ha desarrollado parte del análisis del presente trabajo.

**Tabla II. Estadístico-c de las curvas ROC, comparación de curvas ROC, IDI y NRI de ABC-stroke en comparación con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc a los 3,5 y 6,5 años**

	Estadístico-c	IC 95%	p	Estadístico Z*	p*	IDI	p	NRI	p
<b>A los 3,5 años</b>									
ABC-stroke	0,663	0,634-0,690	< 0,001	1,998	0,046	0,019	0,002	0,002	0,903
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,600	0,567-0,625	< 0,001						
<b>A los 6,5 años</b>									
ABC-stroke	0,662	0,633-0,690	< 0,001	1,574	0,116	0,019	0,002	-0,053	< 0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,620	0,590-0,648	< 0,001						

IC: intervalo de confianza; IDI: mejoría integrada de la discriminación (integrated discriminatory improvement); NRI: mejoría de la reclasificación neta (*net reclassification improvement*). \*De la comparación del estadístico-c.

## Gammapatías monoclonales

### SP-003 El pan-inhibidor de PIM kinasas, PIM447, potencia el efecto de pomalidomida y dexametasona en mieloma múltiple

Paño T.<sup>1</sup>, San-Segundo L.<sup>2</sup>, Hernández-García S.<sup>1</sup>, González-Méndez L.<sup>2</sup>, Algarín Esperanza M.<sup>1</sup>, López-Iglesias A. A.<sup>2</sup>, Mogollón P.<sup>1</sup>, Martín-Sánchez M.<sup>2</sup>, Díaz-Tejedor A.<sup>1</sup>, Gutiérrez N.<sup>2</sup>, Mateos M. V.<sup>1</sup>, Garayoa M.<sup>2</sup>, Ocio E. M.<sup>1</sup>

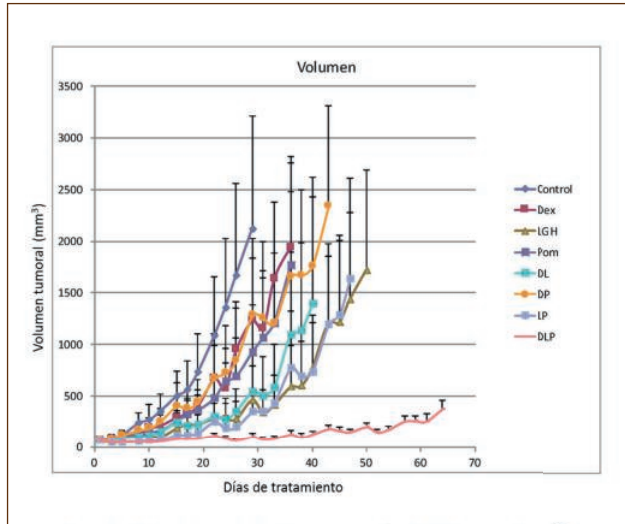
<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMCC). Salamanca. <sup>2</sup>Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL. Salamanca

**Introducción:** Las PIM kinasas, una familia de serina/treonina kinasas, han sido propuestas como nuevas dianas terapéuticas en el mieloma múltiple (MM). Nuestro grupo ha demostrado recientemente que el pan-inhibidor de PIM kinasas, PIM447, presenta un efecto dual en MM, al reducir tanto la proliferación de la célula tumoral como la lesión ósea, y que este fármaco es muy sinérgico con distintos fármacos antimieloma. Puesto que las combinaciones de fármacos orales resultan particularmente atractivas en la clínica, y dado que la combinación de pomalidomida y dexametasona se ha convertido en la piedra angular de combinaciones con nuevos fármacos, en este trabajo se ha profundizado en la eficacia y el mecanismo de la asociación de PIM447 con dicho estándar de tratamiento.

**Métodos:** El efecto de la combinación triple sobre la viabilidad y el ciclo celular de líneas celulares de MM se evaluó mediante ensayo de MTT y estudios de citometría. Los índices de combinación (CI) se calcularon con el *software* Calcsyn. La captación celular de glucosa se analizó con el análogo fluorescente 2-NBDG. El mecanismo de acción se exploró mediante *Western blot* y qPCR. Finalmente, la eficacia de la combinación se evaluó in vivo en un modelo de plasmocitoma subcutáneo en ratones CB17-SCID.

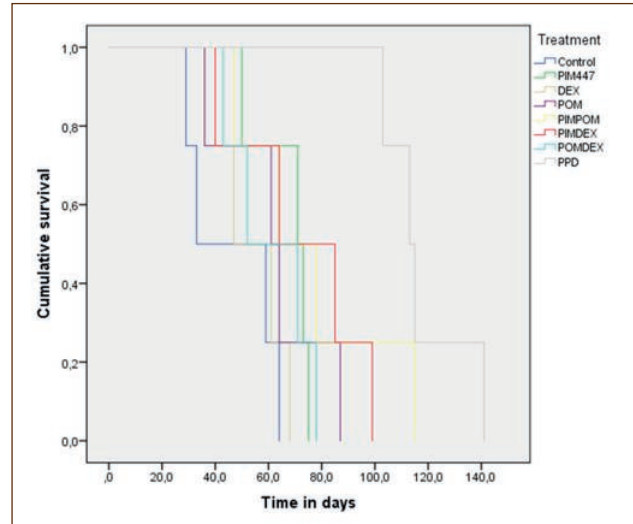
**Resultados:** La combinación triple PIM447 + pomalidomida + dexametasona mostró un potente sinergismo (CI < 0,3) en las líneas MM1S y RPMI-8226. La reducción de la viabilidad celular promovida por esta combinación se acompañó de la parada del ciclo celular en fase G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub>, y de un aumento de la apoptosis observada por citometría y confirmada mediante *Western blot* por el procesamiento de caspasa 3 y PARP. La triple combinación redujo los niveles de p-S6RP y p-4EBP1 de forma más marcada que las combinaciones dobles, sugiriendo que la inhibición de mTORC1 es uno de los efectos responsables de la sinergia. Además, los niveles de hexokinasa II, la enzima que cataliza el primer paso de la glicólisis y una de las dianas descritas de mTORC1, disminuyeron tanto a nivel transcriptómico como proteico. Asimismo, la triple combinación promovió una disminución en la captación del análogo fluorescente de la glucosa 2-NBDG. Estos cambios sugieren un efecto sobre el metabolismo glucídico de la célula de mieloma, afectando al efecto *Warburg*. Finalmente, los experimentos in vitro fueron confirmados en un modelo de plasmocitoma subcutáneo en ratones CB17-SCID donde se observó que la triple combinación controló de forma más clara el crecimiento tumoral que los tratamientos individuales y las combi-

naciones dobles (Figura 1). Esto se tradujo en una mayor mediana de supervivencia con la triple combinación (113 días) respecto a las combinaciones dobles PIM447 + pomalidomida (64 días), PIM447 + dexametasona (64 días) y pomalidomida + dexametasona (52 días) (Log Rank,  $p < 0,004$ ) (Figura 2).



**Figura 1.** Efecto *in vivo* de la triple combinación PIM 447 + pomalidomida + dexametasona en un modelo de plasmocitoma subcutáneo en ratones CB17-SCID (LGH: PIM447; Dex: dexametasona; Pom: pomalidomida).

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que PIM447 potencia de forma importante a pomalidomida y dexametasona en diferentes modelos preclínicos de MM. Estos estudios representan la base para un potencial ensayo clínico con esta potente combinación oral para pacientes con mieloma.



**Figura 2.** Curva Kaplan-Meier de supervivencia en un modelo de plasmocitoma subcutáneo en ratones CB17-SCID.

## Síndromes mieloproliferativos crónicos

### SP-004 El polimorfismo rs2431697 de miR-146a es un marcador precoz de progresión a mielofibrosis secundaria: nueva regulación epigenética de la señalización JAK2/STAT3

Ferrer-Marín F.<sup>1</sup>, Arroyo A. B.<sup>1</sup>, Bellosillo B.<sup>2</sup>, Zamora L.<sup>3</sup>, Ibarra N.<sup>1</sup>, de los Reyes-García M. A.<sup>1</sup>, Luengo-Gil G.<sup>1</sup>, Kerguelen A.<sup>4</sup>, Vélez P.<sup>5</sup>, Luño E.<sup>6</sup>, Hernández-Boluda J. C.<sup>7</sup>, Ayala R.<sup>8</sup>, Fiallo Dolly V.<sup>9</sup>, García-Gutiérrez V.<sup>10</sup>, Arrizabalaga B.<sup>11</sup>, Gómez-Casares T.<sup>9</sup>, Boqué C.<sup>5</sup>, Teruel-Montoya R.<sup>1</sup>, García Hernández C.<sup>12</sup>, Hernández-Rivas M. J.<sup>13</sup>, Besses C.<sup>2</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Álvarez-Larrán A.<sup>2</sup>, González-Conejero R.<sup>1</sup>, Martínez C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Murcia. <sup>2</sup>Hospital del Mar. Barcelona. <sup>3</sup>ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Badelona, Barcelona. <sup>4</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>5</sup>Hospital Duran y Reynals. Instituto Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. <sup>6</sup>Hospital Central de Asturias. Oviedo. <sup>7</sup>Hospital Clínico de Valencia. Valencia. <sup>8</sup>Hospital 12 de Octubre. Madrid. <sup>9</sup>Hospital Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. <sup>10</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>11</sup>Hospital de Cruces. Bilbao. <sup>12</sup>Hospital General de Alicante. Alicante. <sup>13</sup>Hospital de Salamanca. Salamanca

**Introducción:** Una característica de las neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia (-) (NMPc), [policitemia vera (PV), trombotocitemia esencial (TE) y mielofibrosis (MF)] es la producción, por el clon maligno y no maligno, de una gran variedad de citocinas inflamatorias. Inflamación crónica y cáncer comparten una vía común: NF- $\kappa$ B. Interesantemente, el miR-146a regula la ruta TLR/NF- $\kappa$ B, a través de la inhibición de sus dianas, *IRAK1* y *TRAF6*, disminuyendo la producción de citocinas. Ratones miR-146a<sup>-/-</sup> desarrollan, con el envejecimiento, un fenotipo de MF. Además, datos preliminares de nuestro laboratorio sugieren que el polimorfismo (SNP) rs2431697 del miR-146a, aumenta el riesgo de desarrollar MF.

**Objetivo:** Validar en una larga cohorte de pacientes con NMPc la asociación de rs2431697 con la transformación a MF y profundizar en los mecanismos moleculares de dicha asociación.

**Métodos:** Genotipamos rs2431697 en 938 pacientes (312 MF, 299 PV y 327 TE) y 600 controles. Los niveles de miR-146a e *IRAK1* fueron evaluados mediante qRT-PCR en RNA de sangre total de pacientes (TT=30, CC=25) con PV o TE y en sujetos sanos (TT=7, CC=7). En ratones miR-146a<sup>-/-</sup>, de 2 y 9 meses de edad, evaluamos tamaño de bazo; grado de fibrosis medular (tinción de plata); y STAT3 y pSTAT3 en lisados granulocíticos mediante *Western-blot*.

**Resultados:** El análisis de asociación mostró que, respecto a controles, el genotipo TT (asociado a niveles bajos de miR-

146a) es un factor de riesgo de MF (Tabla I). El genotipo TT (vs TC+CC) fue también más frecuente en MF secundarias (n=132) que en PV/TE (n = 626) (OR 1,51; IC: 1,01-2,25; p = 0,04). En los enfermos con PV/TE- criterios OMS y seguimiento clínico conocido (n = 244), excluidas las MF prefibróticas, el 8,6% se transformaron. La mediana de tiempo a la transformación fue de 27 años, siendo significativamente más corta en pacientes con PV (vs. TE); homocigotos para *JAK2V617F*; y en portadores del genotipo TT (vs resto). Ambos grupos (TT vs. TC+CC) fueron similares en edad/sexo, contajes celulares, diagnóstico inicial (PV/TE), mutaciones iniciadoras y fibrosis grado 1. En el análisis multivariante, rs2431697 mantuvo la significación estadística [OR 3.1; IC: 1,13-8,58; p = 0,027]. Así, el tiempo a la progresión a MF secundaria fue más corto en los TT independientemente del tipo de mutación iniciadora (Figura 1). En consonancia, los pacientes TT mostraron menor expresión de miR-146a (p = 0,08) y mayor de IRAK1

(p = 0,07) con una correlación entre ambos significativa (p < 0,01). Finalmente, evaluamos la asociación entre las rutas *JAK2/STAT3* y *TLR/NF-κβ* en ratones deficientes en miR-146a. Observamos un incremento de los niveles de expresión de STAT3 total y pSTAT3, los cuales aumentan con el envejecimiento (Figura 2), y se asocian con la aparición de fibrosis medular y esplenomegalia a los 9 meses de edad.

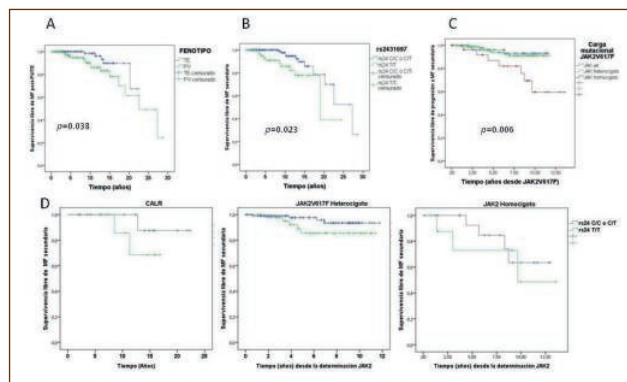
**Conclusión:** El SNP rs2431697-TT es un marcador independiente de progresión precoz a MF secundaria. La menor expresión del miR-146a que confiere este SNP se asocia a un aumento de la señalización *JAK2-STAT3*. Nuestros hallazgos incluyen, por vez primera, a miR-146a en las vías de señalización de las NMPc. Así, miR-146a modulando la activación de NF-κβ, vía IRAK1, podría regular indirectamente *JAK2/STAT*.

*Financiación:* P114-00253, 19873/GERM/15, Novartis: CINC424AES05T.

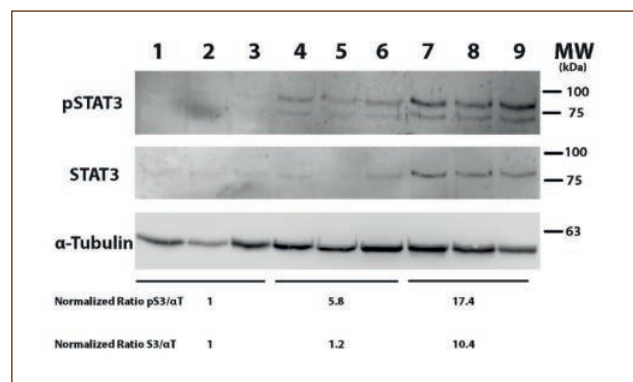
**Tabla I. Análisis de asociación del genotipo rs2431697 en pacientes con NMP-cPh-neg**

	Control (n = 600) n (%)	PV (n = 299) n (%)	OR (IC 95%) p	TE (n = 327) n (%)	OR (IC 95%) p	MF (n = 312) n (%)	OR (IC 95%) p	MF primaria (n = 180) n (%)	OR (IC 95%) p	MF secundaria (n = 132) n (%)	OR (IC 95%) p
CC + CT	440 (73,3)	223 (74,6)	0,94 (0,68- 1,29)	239 (73,1)	0,99 (0,73- 1,34)	209 (67,0)	1,36 (1,01- 1,82)	123 (68,3)	1,27 (0,89- 1,83)	86 (65,2)	1,47 (0,98- 2,20)
TT	160 (26,7)	76 (25,4)	0,690	88 (26,9)	0,940	103 (33,0)	0,040	57 (31,7)	0,190	46 (34,8)	0,060

OR(IC 95%). p: respecto al grupo control.



**Figura 1.** Supervivencia libre de progresión a MF secundaria atendiendo a: diagnóstico inicial (PV vs. TE) (A); rs2431697 (B); carga *JAK2V617F* (C); y mutación iniciadora (*CALR/JAK2V617F*) estratificados por el polimorfismo rs2431697 (D) (p = 0,06).



**Figura 2.** La deficiencia de miR-146a aumenta STAT3 total y fosforilado y es dependiente de la edad. Expresión proteica de pSTAT 3 (Tyr 705), STAT3 y α-tubulina en lisados granulocitarios de ratones *wild-type* WT de 9 meses (calles 1-3), deficientes en miR-146a de 2 meses (calles 4-6) y 9 meses (calles 7-9), determinada por *Western blot* con Ac específicos (*cell signaling*).

## Tratamientos antitrombóticos

### SP-005 La inducción de Hsp70 mediante una nueva molécula pequeña (CM-695) tiene un efecto antitrombótico tan eficaz como el rivaroxabán pero sin efecto hemorrágico

Allende M.<sup>1</sup>, Molina E.<sup>1</sup>, Lecumberri R.<sup>2</sup>, Sánchez-Arias J.<sup>1</sup>, Ugarte A.<sup>1</sup>, Guruceaga E.<sup>1</sup>, Oyarzabal J.<sup>1</sup>, Hermida J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

**Introducción:** Los tratamientos antitrombóticos actuales se basan en la inhibición de los factores de la coagulación y su uso se asocia con un aumento en el riesgo de hemorragias graves. Recientemente hemos demostrado que la *heat shock protein 70* (Hsp70) expresada en las células endoteliales y leucocitos ejerce un efecto antitrombótico sin modificar la coagulación ni aumentar las hemorragias. Utilizando modelos murinos nos proponemos demostrar que el tratamiento con CM-695, una molécula pequeña diseñada en nuestro laboratorio que induce la expresión de Hsp70, protege de la trombosis sin producir hemorragias.

**Métodos:** Se emplearon ratones CD-1 y se indujo tromboembolismo pulmonar mediante la inyección de epinefrina y colágeno. La trombosis carotídea se indujo mediante: a) inyección de rosa de Bengala seguido de láser; y b) aplicación de cloruro férrico local. Se utilizaron también ratones *knock-out* de Hsp70 en los que se realizó el modelo de trombosis inducida por cloruro férrico. El modelo de corte de cola del ratón fue utilizado para evaluar la tendencia hemorrágica. La determinación de la expresión de Hsp70 en tejido aórtico mediante PCR en tiempo real y la expresión global de genes se realizó mediante *Mouse Gene 2.0 ST array* (Affymetrix).

**Resultados:** La administración de CM-695 aumentó cinco veces la expresión de Hsp70 en el tejido aórtico. Como se muestra en la **figura 1**, el tratamiento con CM-695 redujo la mortalidad en el modelo de embolismo pulmonar [ $p = 0,04$  (Log-Rank test)], y retrasó la trombosis en el modelo de trombosis carotídea inducida por rosa de Bengal/láser [tiempo medio de oclusión (TO): 58,6 vs. 39,0 minutos (min),  $p = 0,008$ ] y por cloruro férrico (TO: 14,7 vs. 9,2 min,  $p = 0,032$ ). En un experimento independiente (**Figura 2**), tanto el tratamiento con CM-695 como con rivaroxabán presentaron un efecto antitrombótico idéntico. Mientras que los animales tratados con CM-695 no presentaron hemorragias [tiempo de hemorragia medio (TH): 8,5 vs. 7,5 min], los tratados con rivaroxabán sí (TH: 30,0 vs. 13,7 min in grupo control,  $p = 0,001$ ). Los ratones *knock-out* para el gen de la Hsp70 fueron resistentes a la acción de CM-695 confirmando que su efecto antitrombótico está mediado por el aumento de expresión de Hsp70 (**Figura 3**). Los ratones tratados con CM-695 presentaron alteración de la expresión de 191 sondas génicas ( $B \geq 0$ ), incluidas las de los genes de Hsp70. La categoría de *gene ontology* "Circadian rhythm" estaba enriquecida ( $p < 0,0001$ ) lo que merece un estudio más profundo pues esta función ha sido relacionada con la trombosis. Ningún gen significativamente alterado estaba relacionado con la coagulación

o la fibrinólisis, lo que es coherente con la ausencia de tendencia hemorrágica en estos ratones.

**Conclusiones:** El CM-695 es una molécula pequeña con un efecto antitrombótico equivalente al del rivaroxabán pero sin efecto prohemorrágico. El efecto antitrombótico está mediado por la

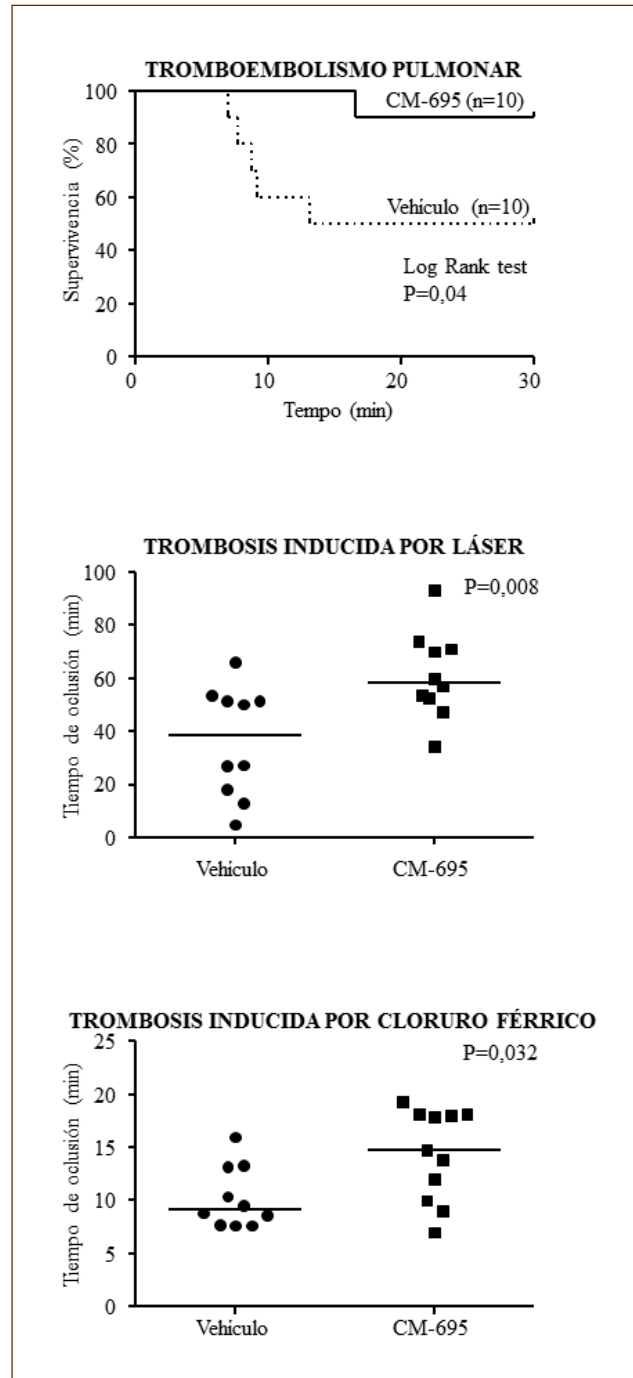


Figura 1

sobreexpresión de Hsp70. CM-695 es un buen candidato para ser ensayada en pacientes.

*Financiado por la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (2016), Instituto de Salud Carlos III/FEDER [PI11/01458, PI15/01707, RD12/0042/0009, (CIBER-CV CB16/11/00371)], por una ayuda para la Promoción de la Investigación y el Desarrollo Fundación Caja Navarra (2015) y por Patrimonio Praga.*

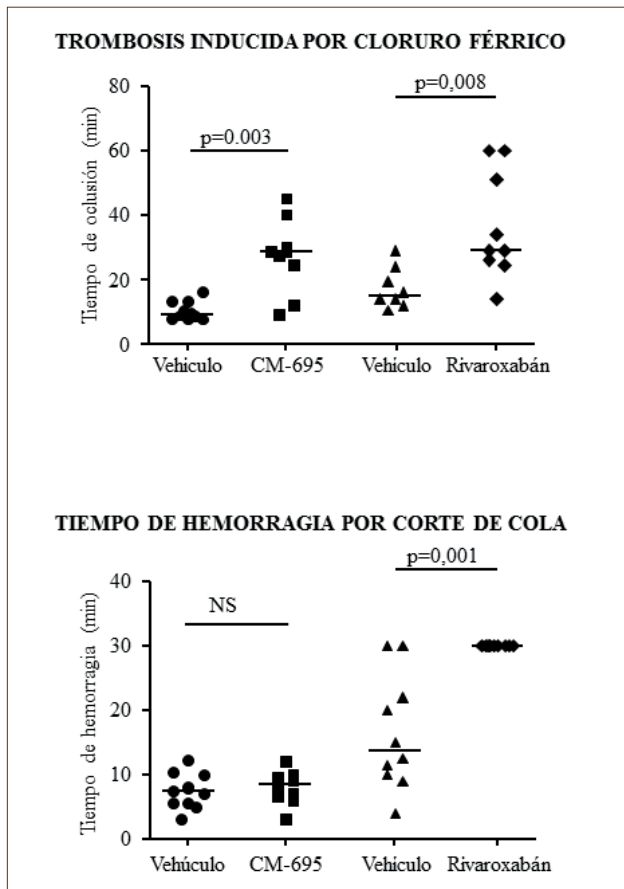


Figura 2

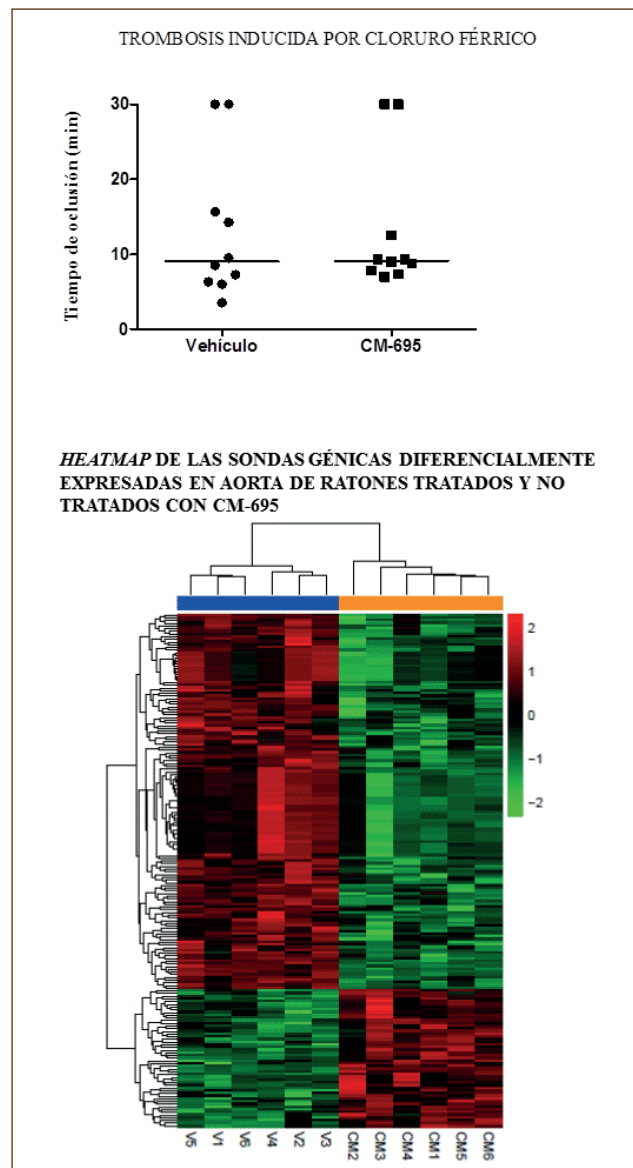


Figura 3



## Biología hematológica: cultivos, citometría, citogenética, biología molecular

### SP 006 Aplicación clínica de la secuenciación masiva dirigida en la leucemia mieloblástica aguda

Llop García M.<sup>1</sup>, Alonso Prieto C. M.<sup>2</sup>, Sargas Simarro C.<sup>3</sup>, Pedrola Vidal I.<sup>4</sup>, Ayala Díaz R.<sup>5</sup>, Martínez López J.<sup>5</sup>, Onecha de la fuente M. E.<sup>5</sup>, Cervera Zamora J.<sup>6</sup>, Such Taboada E.<sup>6</sup>, Ibáñez Company M.<sup>7</sup>, Alessandro I.<sup>7</sup>, Montesinos Fernández P.<sup>6</sup>, Martínez cuadrón D.<sup>3</sup>, Rodríguez Veiga R.<sup>3</sup>, Boluda Pascual B.<sup>6</sup>, Sanz Santillana G.<sup>5</sup>, Sanz Alonso M. A.<sup>6</sup>, Barragán González E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Biología Molecular. Hospital Politécnico y Universitario La Fe. Valencia. Ciber de Oncología (ciberonc). <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. <sup>3</sup>Grupo de Investigación en Hematología. <sup>4</sup>Unidad de Genética. LIS La Fe. Valencia. <sup>5</sup>Instituto Investigación Hospital 12 Octubre (iMAs 12). Hematología Traslacional. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid. <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Hospital Politécnico y Universitario La Fe. Valencia. <sup>7</sup>Servicio de Hematología. Hospital Politécnico y Universitario La Fe. Valencia. Ciber de Oncología (ciberonc)

**Introducción:** La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una neoplasia compleja y dinámica caracterizada por la adquisición de mutaciones somáticas *driver* y clones acompañantes que evolucionan durante la enfermedad. Las técnicas de secuenciación masiva (NGS) han permitido identificar nuevas alteraciones moleculares que constituyen la base de nuevas clasificaciones pronósticas (ELN 2017; papaemmanuil, 2016). Nuestro objetivo es aplicar la NGS para analizar el espectro mutacional de la LMA, determinar el riesgo pretratamiento en el diagnóstico de rutina y evaluar la capacidad predictiva de las nuevas clasificaciones pronósticas.

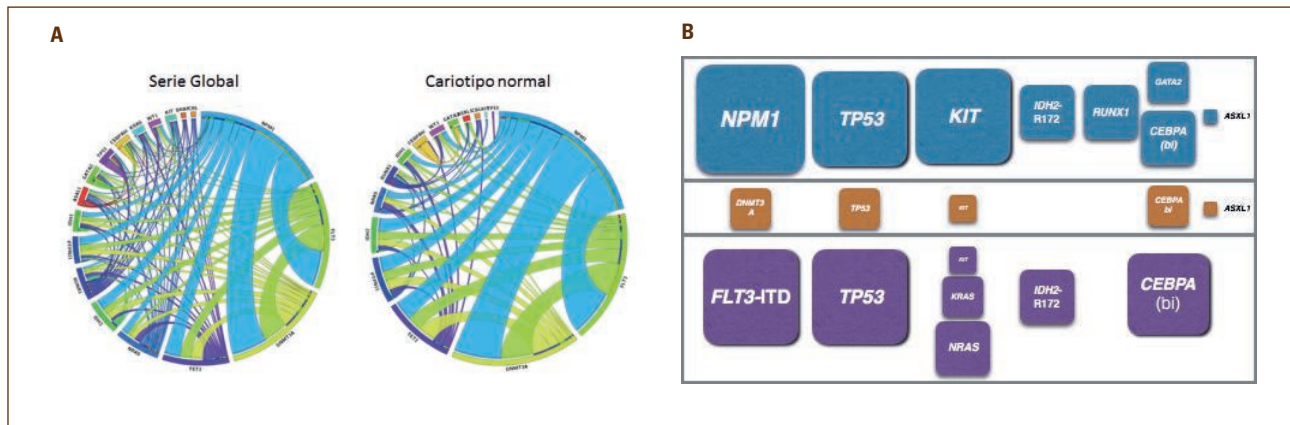
**Métodos:** Se analizaron 220 LMAs *de novo* mediante NGS con *Ampliseq AML panel*, que incluye 19 genes recurrentemente mutados en LMA, en el sistema Ion Torrent. Las mutaciones *FLT3-ITD* se estudiaron mediante análisis de fragmentos. Para el análisis de datos se emplearon nuevos algoritmos estadísticos: *MEGS Analysis* y *Elastic Net*.

**Resultados:** Se encontraron 502 variantes (34% indels y 66% snv) en 18 genes, siendo *NPM1* (34%), *DNMT3A* (27%), *FLT3* (27%) y *TET2* (22%) los más recurrentes. *CEBPA*, *NRAS*, *RUNX1*, *IDH2* y *TP53* presentaron una frecuencia mutacional mayor al 10%. La mediana de mutaciones por paciente fue 2,28 (rango 0-8). La frecuencia alélica de las variantes (vaf) fue superior en los genes asociados a hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (*TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*) e inferior en los implicados en vías de señalización (*FLT3*, *KIT*, *KRAS*, *BRAF*) ( $p < 0,001$ ). Se encontraron asociaciones entre genes y grupos de riesgo citogenético: *tp53*-desfavorable; *KIT/NRAS*-favorable; *NPM1/FLT3/DNMT3A/PTPN11/CEBPA* bialélico-cariotipo normal; e *IDH2-R172*-riesgo intermedio. Además, se observaron concurrencias significativas entre genes, destacando las combinaciones de *NPM1-FLT3-DNMT3A* y *CEBPA-GATA2*. El análisis megs seleccionó *NPM1-TP53-CEBPA-IDH2-R172-KIT-RUNX1* como el set de genes más significativamente excluyentes entre sí (Figura 1). La ngs mostró una mayor sensibilidad que las técnicas convencionales empleadas en la rutina diagnóstica actual y reveló alteraciones moleculares útiles para el diagnóstico, pronóstico y/o tratamiento de la lma en el 89,2% frente al 45,7% por técnicas convencionales. Además, el 97,5% de los pacientes pudo ser clasificado de acuerdo a la reciente clasificación genómica (papaemmanuil, 2016) (Figura 2). La inclusión de nuevos marcadores moleculares permitió reducir el grupo de riesgo intermedio de la eln de un 29% a un 17%. Ambas clasificaciones mostraron un valor pronóstico independiente en nuestra serie de pacientes. Además, se evaluaron marcadores predictivos de respuesta y de supervivencia. Las mutaciones en *NPM1<sup>mut</sup>/FLT3-ITD<sup>wt</sup>* y *CEBPA* se asociaron a una mejor respuesta a la inducción. *TP53* se asoció a resistencia y *FLT3-ITD* a muerte en inducción. El test Elastic Net seleccionó como predictores independientes de supervivencia global (sg) las mutaciones en *TP53* y *ASXL1*, *FLT3-ITD*, la edad y el riesgo citogenético (SG inferior), así como *npm1<sup>mut</sup>/flt3-itd<sup>wt</sup>* y mutaciones en *gata2* (mejor SG) (Figura 3).

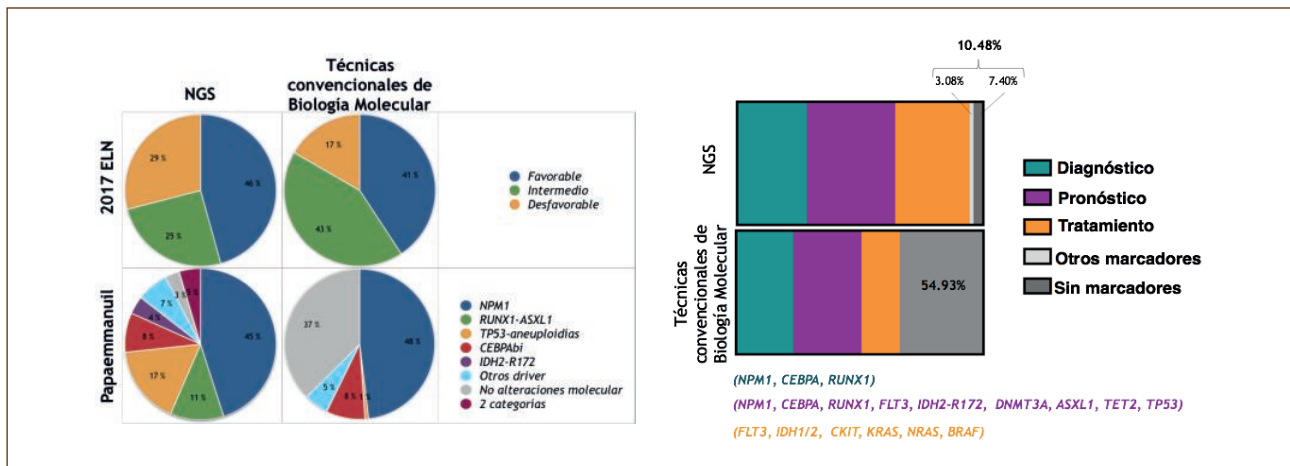
**Conclusiones:** La caracterización molecular de la LMA mediante NGS con paneles dirigidos que incluyen genes clave aporta información fundamental para la estratificación pronóstica de los pacientes con LMA, permite detectar mutaciones con baja VAF y/o seleccionar pacientes susceptibles de recibir tratamientos dirigidos frente a dianas moleculares.

*Agradecimientos:* P113/1640, PIE13/00046, P116/00665.

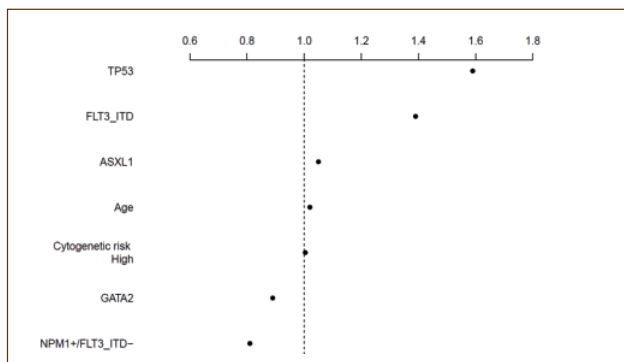




**Figura 1.** A. Diagrama de circo en el que se muestran las concurrencias mutacionales entre genes. El panel de la izquierda representa las co-ocurrencias en la serie global y el panel de la derecha en el subgrupo de cariotipo normal; B. El análisis de exclusividades se llevó a cabo con un algoritmo basado en un proceso de selección de modelos. Este test proporciona listas de genes mutuamente excluyentes entre sí. Se obtuvieron un total de 18 sets distintos pero solapantes de genes. Estas 18 listas incluyeron un total de 12 genes diferentes; *TP53* se incluyó en 16 de las 18 listas. Los 18 MEGS se pueden resumir en los tres conjuntos de la figura, representados por 3 colores diferentes. El tamaño de los cuadrados es proporcional al número MEGS en el que el gen aparece listado. Los genes no excluyentes dentro de una categoría están posicionados verticalmente.



**Figura 2.** A. Porcentaje de pacientes con alteraciones moleculares útiles para diagnóstico, pronóstico o tratamiento mediante NGS y técnicas de biología molecular convencionales; B. porcentaje de pacientes asignados a las diferentes categorías de las clasificaciones pronósticas de la ELN 2017 y Pappamannuil (2016) utilizando NGS o métodos convencionales de biología molecular.



**Figura 3.** Selección mediante Elastic Net de variables con valor pronóstico independiente para la supervivencia global.



# **Comunicaciones orales**



## Conceptos básicos en hemostasia

### CO-131 Papel de los microRNAs, factores angiogénicos, fibrinolíticos y citoquinas en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis y su relación con la esterilidad

Mari-Alexandre J.<sup>1</sup>, Barceló-Molina M.<sup>1</sup>, Belmonte-López E.<sup>1</sup>, García-Oms J.<sup>2</sup>, Aghababayan C.<sup>2</sup>, Estellés A.<sup>1</sup>, Braza-Boils A.<sup>1</sup>, Gilabert-Estellés J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>IIS La Fe, CaFaMuSME. Valencia. <sup>2</sup>Hospital General Universitario, Valencia.

<sup>3</sup>Hospital General Universitario. Valencia. IIS La Fe, CaFaMuSME. Valencia

**Introducción:** La endometriosis es una enfermedad altamente prevalente e incapacitante, cuyas principales manifestaciones clínicas son dolor pélvico y esterilidad. Se han descrito alteraciones moleculares del tejido endometrial, las lesiones endometriósicas y en el líquido peritoneal (LP) de pacientes con endometriosis, relacionándose con la fisiopatología de la misma. Los microRNAs (miRNAs) son pequeños RNAs no codificantes (19-22nt) que se unen a sus mRNAs diana, regulando la expresión génica. Se ha documentado la presencia de miRNAs en distintos biofluidos, asociándose a una función de comunicación intercelular. Sin embargo, no se ha descrito el perfil de los miRNAs en el LP de pacientes con endometriosis y su posible papel en la fisiopatología de la enfermedad y la esterilidad asociada.

**Objetivo:** Evaluar los miRNAs, factores angiogénicos, fibrinolíticos y citoquinas en el líquido peritoneal de mujeres con y sin endometriosis y su relación con la esterilidad.

**Métodos:** Se estudiaron muestras de líquidos peritoneales de mujeres con endometriosis (n = 114) y mujeres sin la enfermedad (n = 41). Se validaron los niveles de miRNAs: miR-29c-3p, -106b, -130a-3p, -150-5p, -185-5p, -195-5p, -451a, -486-5p y -1343 que previamente se había encontrado niveles significativamente diferentes en LP de pacientes con endometriosis (Affymetrix, GeneChip miRNA 4.0) y cuyas dianas estaban relacionadas con las vías Wnt y angiogénesis. También se valoraron parámetros angiogénicos (VEGF-A y TSP), fibrinolíticos (uPA y PAI-1), MMP-3, TIMP-1 y diversas citoquinas (IL6, IL8, IL17A) por ELISA. Por último, se valoró en cada uno de los grupos la incidencia de esterilidad.

**Resultados:** Se observó un aumento significativo los niveles de miR-486 ( $2,74 \pm 0,46$  vs.  $1,00 \pm 0,24$ ;  $p = 0,016$ ), miR-451a ( $3,19 \pm 0,57$  vs.  $1,00 \pm 0,23$ ;  $p = 0,05$ ). Los niveles de miR-150-5p aumentaron, aunque sin significación estadística ( $1,72 \pm 0,32$  vs.  $1,00 \pm 0,17$ ;  $p = 0,17$ ). Además, se observaron niveles aumentados de TIMP-1 ( $1022 \pm 642$  vs.  $497 \pm 377$  ng/mL;  $p < 0,001$ ) e IL6 ( $65,80 \pm 14,81$  vs.  $17,83 \pm 6,58$  pg/mL;  $p = 0,028$ ) en el LP de mujeres con endometriosis en comparación con el grupo sin la enfermedad, sin diferencias según el estado de fertilidad. Niveles más elevados de VEGF-A se observaron en el LP de las pacientes con esterilidad comparativamente con el grupo control fértil ( $305 \pm 44$  vs.  $131 \pm 44$  pg/mL;  $p = 0,01$ ). Por último, se observó

una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de miR-150-5p y VEGF-A en pacientes ( $r = 0,345$ ;  $p = 0,02$ ).

**Conclusiones:** El LP de pacientes con endometriosis presenta un perfil de miRNAs diferente comparado con el LP de mujeres control, además los niveles de VEGF-A de pacientes con endometriosis estériles se encontraron aumentados asociados al estado de fertilidad. Debido a la función de los miRNAs como comunicadores intercelulares, este hallazgo podría ser útil para comprender mejor los mecanismos peritoneales que permiten la implantación y supervivencia de las lesiones endometriósicas.

*Financiación:* ISCIII and FEDER "Una manera de hacer Europa" (P114/01309), Becario FETH 2017-2018.

### CO-132 Integración de angiomiRNAs, factores angiogénicos, fibrinolíticos y marcadores clínicos en un modelo predictivo de recidiva en endometriosis

Mari-Alexandre J.<sup>1</sup>, Belmonte-López E.<sup>1</sup>, García-Oms J.<sup>2</sup>, Aghababayan C.<sup>2</sup>, Hervás D.<sup>3</sup>, Estellés A.<sup>1</sup>, Braza-Boils A.<sup>1</sup>, Gilabert-Estellés J.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>IIS La Fe, CaFaMuSME. Valencia. <sup>2</sup>Hospital General Universitario. Valencia.

<sup>3</sup>Unidad Bioestadística. IIS La Fe. Valencia. <sup>4</sup>Hospital General Universitario.

Valencia. IIS La Fe, CaFaMuSME. Valencia

**Introducción:** La endometriosis es una enfermedad ginecológica altamente prevalente, definida por la presencia de tejido endometrial en localizaciones extrauterinas. La recurrencia de la enfermedad (hasta el 40% en estadios avanzados) es un evento con importantes implicaciones clínicas y sociales. Hay evidencia de una desregulación de factores angiogénicos, proteolíticos y angiomiRNAs en pacientes con endometriosis, pero no han sido evaluados como predictores de recidiva. No existen en la actualidad algoritmos clínico-biológicos predictores del riesgo de recidiva.

**Objetivo:** Conformar un modelo predictivo de recidiva en endometriosis a partir de parámetros biológicos en tejido (angiomiRs, factores fibrinolíticos y angiogénicos) y suero (CA125) y parámetros clínicos (cuestionario EHP-30, escala analógica visual VAS).

**Métodos:** Las pacientes incluidas (n = 40) se siguieron durante 10 años para determinar la incidencia de recidivas. Los parámetros clínicos se obtuvieron mediante cuestionarios de calidad de vida específicos de endometriosis ( $\Sigma$ EHP-30) y dolor ( $\Sigma$ VAS) antes de la cirugía. Se obtuvieron muestras de endometrio eutéptico y suero el día de la cirugía. Los parámetros biológicos en endometrio eutéptico se seleccionaron en base a su diferente expresión entre pacientes y mujeres control (Braza Boils et al. PMID: 24608518). Así, se determinaron los niveles de miR-16-5p, -29c-3p, -138, -202-3p, -373-3p, -411-5p, -411-3p, -424-5p y -449b (qRT-PCR) y VEGF-A, TSP-1, uPA y PAI-1 (ELISA). Para construir el modelo predictivo se utilizó un modelo de regresión logística penalizada mediante el algoritmo *elastic net*. Los análisis se realizaron mediante el *software* R (v3.4.0)

**Resultados:** El 30% de las pacientes recidivaron. Los parámetros clínicos pre-quirúrgicos mostraron una diferencia signifi-

cativa entre las pacientes que recidivaron y las que no ( $\Sigma$ VAS: 157 vs 310;  $p < 0.001$ ;  $\Sigma$ EHP30: 146 vs 385;  $p < 0.001$ ). En las pacientes que recidivaron, se observó una reducción significativa en los niveles de VEGF-A ( $251 \pm 59$  vs.  $136 \pm 48$  pg/mg;  $p = 0,016$ ) y PAI-1 ( $5,10 \pm 1,31$  vs.  $2,91 \pm 0,97$  ng/mg;  $p = 0,05$ ). Adicionalmente, se observó un aumento significativo en los niveles de miR-411-5p ( $0,74 \pm 0,13$  vs  $1,11 \pm 0,21$ ;  $p < 0.05$ ) y -424-5p ( $0,45 \pm 0,05$  vs.  $0,95 \pm 0,15$ ;  $p = 0.002$ ). El CA125 mostró mayores niveles en las pacientes que recidivaron ( $30,27 \pm 29,36$  vs.  $53,20 \pm 3,83$ ;  $p = 0.035$ ). Las variables  $\Sigma$ EHP-30, miR-411-5p -424-5p se incluyeron en el modelo predictivo, siendo el área bajo la curva obtenida de 0.93.

**Conclusiones:** La combinación de marcadores clínicos pre-quirúrgicos ( $\Sigma$ VAS y  $\Sigma$ EHP-30), biomarcadores en sangre periférica (CA-125) y en endometrio eutópico (miR-411-5p y -424-5p) permite conformar un modelo no invasivo predictor de recidiva en endometriosis individualizado para cada paciente, con potencial aplicabilidad en la toma de ciertas decisiones clínicas.

*Financiación:* ISCIII y FEDER "Una manera de hacer Europa" (P114/01309), Becario FETH 2017-18.

### CO-133 Estudio del plegamiento de la antitrombina a través de la n-glicosilación

Águila S.<sup>1</sup>, Luengo-Gil G.<sup>1</sup>, Bohdan N.<sup>1</sup>, Espín S.<sup>1</sup>, Vicente V.<sup>2</sup>, Corral J.<sup>2</sup>, Martínez-Martínez I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

**Introducción:** La antitrombina, como miembro de las serpinas, tiene una especial sensibilidad conformacional que le hace propensa a la polimerización durante el plegamiento intracelular, como consecuencia de alteraciones genéticas o ambientales. Sin embargo, el mecanismo de polimerización es aún desconocido. La antitrombina es además una glicoproteína y la N-glicosilación es una modificación postraduccional que juega un papel clave en el plegamiento de muchas proteínas.

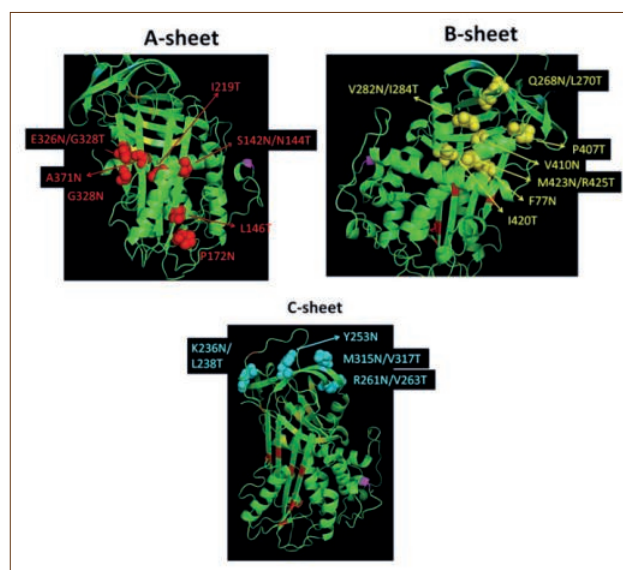
**Objetivo:** Usar la N-glicosilación como herramienta para estudiar el plegamiento de la antitrombina, basándonos en la hipótesis de que ambos procesos pueden afectarse mutuamente. De manera que, aquellas regiones que estén plegadas no se glicosilarán y aquellas regiones que se glicosilen pueden afectar al plegamiento y/o funcionalidad.

**Métodos:** Expresión recombinante de diferentes mutantes de antitrombina creados mediante mutagénesis dirigida en contexto beta (con 3 glicanos). Análisis de los distintos mutantes mediante tratamiento con Endoglicosidasa H (EndoH) (solo digiere glicanos inmaduros con alto contenido en manosas), electroforesis y western blot.

**Resultados:** Generamos 18 mutantes diferentes que integran una nueva secuencia de N-glicosilación en cada una de las hebras beta de la estructura de la proteína (Tabla I y Figura 1).

Solo 8 mutantes se glicosilaron y se secretaron al medio extracelular, aunque únicamente 3 de ellos mantenían la actividad anticoagulante. Dos mutantes se secretaban a muy bajos niveles. Todos los mutantes glicosilados polimerizaban y el glicano extra era sensible al tratamiento con EndoH, excepto en 2 casos. Curiosamente, 2 de los mutantes que no se glicosilaban también eran sensibles al tratamiento con EndoH. En el caso de los mutantes P172N/D174T y L146T, la polimerización y los bajos niveles de secreción detectados son provocados por la mutación ya que no se introduce ningún glicano extra. La mayoría de las mutaciones en la hoja A inducen polimerización y en la hoja B las mutaciones afectan claramente a los niveles de secreción. Interesantemente, 2 de los 3 mutantes en la hoja C se glicosilan, se secretan y son funcionales.

**Conclusiones:** Las mutaciones que crean nuevos sitios de glicosilación en las hebras s1A, la región final de la hebra s2A, la hebra s5A, la región final de la hebra s6A, las hebras s1B, s4B, y s3C no se glicosilan, lo que sugiere que el plegamiento de estas hebras precede a la glicosilación. Además, estas mutaciones en su mayoría impiden la función inhibitoria de la antitrombina, demostrando la importancia de estas regiones en la estructura y función de la antitrombina. En el caso de todos los mutantes glicosilados, el glicano extra no sigue la maduración correcta a lo largo del aparato de Golgi, afectando en algunos casos a la accesibilidad de los otros glicanos presentes en la antitrombina. En resumen, nuestros datos sugieren que las hojas A y B son cruciales para el plegamiento ya que la mayoría de las mutaciones que generan nuevos sitios de glicosilación en estas zonas provocan polimerización y/o una baja secreción. Estos resultados amplían nuestro conocimiento sobre el plegamiento de la antitrombina y pueden ayudar al diseño racional de fármacos que impidan la polimerización.



**Figura 1.** Representación estructural de las mutaciones generadas en las hebras beta de la antitrombina. Las imágenes fueron realizadas con Pymol usando el molde PDB: 1t1fa.



**Tabla I. Mutaciones generadas mediante mutagénesis dirigida\***

Mutantes	Localización estructural	Glicano extra	Sensibilidad a EndoH	Polimerización	Niveles de secreción	Actividad a anti-FIIa
P172N/D174T	Hebra 1A (s1A)	No	No	XX	Baja	No
L146T	Hebra 2A (s2A)	No	No	XX	Baja	No
S142N/N144T	Hebra 2A (s2A)	Sí	Sí	XXX	Normal	Sí
I219T	Hebra 3A (s3A)	Sí	Sí	XXX	Normal	No
A371N/L373T	Hebra 5A (s5A)	No	No	X	Baja	No
E326N/G328T	Hebra 6A (s6A)	Sí	Sí	XXX	Normal	Sí
G328N	Hebra 6A (s6A)	No	No	-	Normal	Sí
R261N/V263T	Hebra 1B (s1B)	No	No	-	Baja	Sí
Q268N/L270T	Hebra 2B (s2B)	Sí	No	-	Muy Baja	No
V282N/I284T	Hebra 3B (s3B)	Sí	Sí	-	Baja	No
V410N/I412T	Hebra 4B (s4B)	No	Sí	-	Baja	No
P407T	Hebra 4B (s4B)	No	No	-	Muy Baja	No
I420T	Inicio de la Hebra 5B (s5B)	No	Sí	XXX	Normal	No
M423N/R425T	Hebra 5B (s5B)	Sí	Sí	XXXX	Baja	No
F77N	Hebra 6B (s6B)	Sí	Sí	XXXX	Baja	No
M315N/V317T	Hebra 2C (s2C)	Sí	Sí	XX	Muy alta	Sí
Y253N/E255T	Hebra 3C (s3C)	-	-	-	Normal	No
K236N/L238T	Hebra 4C (s4C)	Sí	Sí	X	Normal	Sí

\*Cada mutante solo contiene un glicano extra. En algunos casos se realizaron dos mutaciones para generar la secuencia consenso para la N-glicosilación. Las mutaciones se llevaron a cabo en aminoácidos no conservados entre los miembros de la superfamilia de las serpinas. No se introdujo ninguna mutación en la hebra s1C porque es muy pequeña e implicaría eliminar completamente la hebra. En el caso de la hebra 4<sup>a</sup>, tampoco introdujimos ninguna mutación puesto que solo se pliega como una hebra en la conformación latente o polimérica. El tratamiento con EndoH solo digiere aquellos N-glicanos con alto contenido en manosas. El grado de polimerización viene indicado con un número creciente de "X". Cuando la secreción impide determinar si hay polimerización se indica con "-". La numeración de los residuos hace referencia a la secuencia Madura de la antitrombina.

### CO-134 Deficiencia transitoria anti-FXa en portadores de la variante antitrombina Cambridge II. Nuevas evidencias del papel protrombótico de esta mutación

Toderici M.<sup>1</sup>, de la Morena-Barrio M. E.<sup>1</sup>, Fernández N.<sup>1</sup>, Miñano A.<sup>1</sup>, Padilla J.<sup>1</sup>, Martínez-Redondo C.<sup>2</sup>, Llamas P.<sup>3</sup>, Bastida J.M.<sup>4</sup>, Blanco-Bañares M. J.<sup>5</sup>, Fernández-Mellid E.<sup>6</sup>, de la Morena-Barrio B.<sup>1</sup>, López-Gálvez R.<sup>1</sup>, Salloum-Asfar S.<sup>1</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Corral J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, CIBERER. Murcia. <sup>2</sup>Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. Murcia. <sup>3</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

<sup>4</sup>Hospital Universitario de Salamanca. IBSAL. Salamanca. <sup>5</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

**Introducción:** La variante antitrombina Cambridge II, relativamente frecuente en población española (0,3%), es consecuencia de una mutación puntual que afecta al residuo P10 del centro reactivo de esta serpina (p.Ala412Ser). Esta alteración no afecta ni a la secreción al plasma ni a su actividad anti-FXa, y solo provoca un comportamiento parcial como sustrato ante trombina (heterocigotos anti-FIIa: 70-80%), de ahí que haya una ratio anti-FII/anti-FXa disminuida. Como en práctica habitual solamente se dosifica la actividad anti-FXa, su diagnóstico es complejo.

**Objetivo:** Aportar nueva información sobre las implicaciones diagnósticas de la variante Cambridge II, así como sobre su papel trombótico.

**Material y métodos:** Análisis molecular del gen *SERPINC1* mediante MLPA y secuenciación del promotor, exones y regiones flanqueantes. Genotipado de la mutación Cambridge II mediante

PCR-ASRA. Actividad anti-FXa plasmática determinada mediante ensayo cromogénico. La antitrombina plasmática se estudió mediante Western Blot empleando condiciones desnaturizantes no reductoras que diferencian formas nativas, rotas y complejos trombina-antitrombina.

**Resultados:** El estudio se realizó en 242 sujetos no relacionados con deficiencia de antitrombina (anti-FXa  $\leq$  80%) remitidos a nuestro servicio. Aunque en 27 los valores anti-FXa de la muestra remitida eran normales, en todos los casos se realizó un estudio molecular completo. La mutación responsable de la variante Cambridge II se identificó en 12 sujetos (5%), todos con eventos trombóticos. En dos casos, la mutación se encontraba en heterocigosis compuesta con otra mutación severa de *SERPINC1* y se asociaba con clínica trombótica grave. En un caso la mutación se identificó en homocigosis. En los 9 casos restantes, la mutación p.Ala412Ser en heterocigosis fue la única identificada en *SERPINC1*. Llamativamente, 6 de estos casos presentaban una deficiencia anti-FXa transitoria (6/27 con deficiencia transitoria, 22,2%).

Para explicar la razón por la que portadores de la variante Cambridge II presentaron valores anti-FXa por debajo de la normalidad, se seleccionaron 17 portadores (pacientes y miembros de sus familias) cuya muestra presentaba actividad anti-FXa normal y 17 sujetos sanos sin la mutación. El plasma se incubó durante 15 minutos con trombina (1.2U) en presencia de heparina no fraccionada, evaluando la actividad anti-FXa residual. Los portadores de la variante Cambridge II tenían una actividad anti-FXa residual significativamente menor que los controles ( $64,3 \pm 24,3\%$  vs  $84,1 \pm 16,5\%$ ; respectivamente,  $p = 0,015$ ) que se correlacionaba con un aumento de los niveles de forma rota de antitrombina.

**Conclusiones:** Un 5% de las deficiencias de antitrombina son debidas a la variante Cambridge II. Este porcentaje podría ser incluso mayor dado que la mayoría de casos con deficiencia transitoria no se llegan a caracterizar molecularmente.

La generación de trombina en portadores de la variante Cambridge II conllevaría una mayor pérdida de formas nativas de antitrombina con la consiguiente reducción de la actividad anti-FXa residual, lo que supone un aumento del riesgo trombótico. Además, estos resultados justifican la elevada prevalencia de esta mutación en los casos con deficiencia transitoria de antitrombina si se emplea sistemas diagnósticos anti-FXa, y aconsejan el uso de métodos moleculares cuando exista sospecha de deficiencia de antitrombina.

P115/00079; 19873/GERM/15; GATRA (Grifols).

### CO-135 Nuevo mecanismo de dominancia negativa en deficiencia de antitrombina. Implicaciones clínicas y bioquímicas de una mutación fundadora española que modifica el extremo c-terminal

Bravo-Pérez C.<sup>1</sup>, Toderici M.<sup>1</sup>, Miñano A.<sup>1</sup>, Palomo A.<sup>2</sup>, Martínez-Menárguez J. A.<sup>3</sup>, Corral J.<sup>1</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, de la Morena-Barrio M. E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, CIBERER. Murcia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Centro Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario Carlos de Haya. Málaga. <sup>3</sup>Departamento de Biología Celular e Histología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia

**Introducción:** La deficiencia de antitrombina es la trombofilia más grave. Se ha sugerido que aquellas deficiencias que revisten mayor severidad pudieran ser producidas por mutaciones de efecto dominante negativo, cuya expresión interfiere en los niveles o la función de las moléculas silvestres.

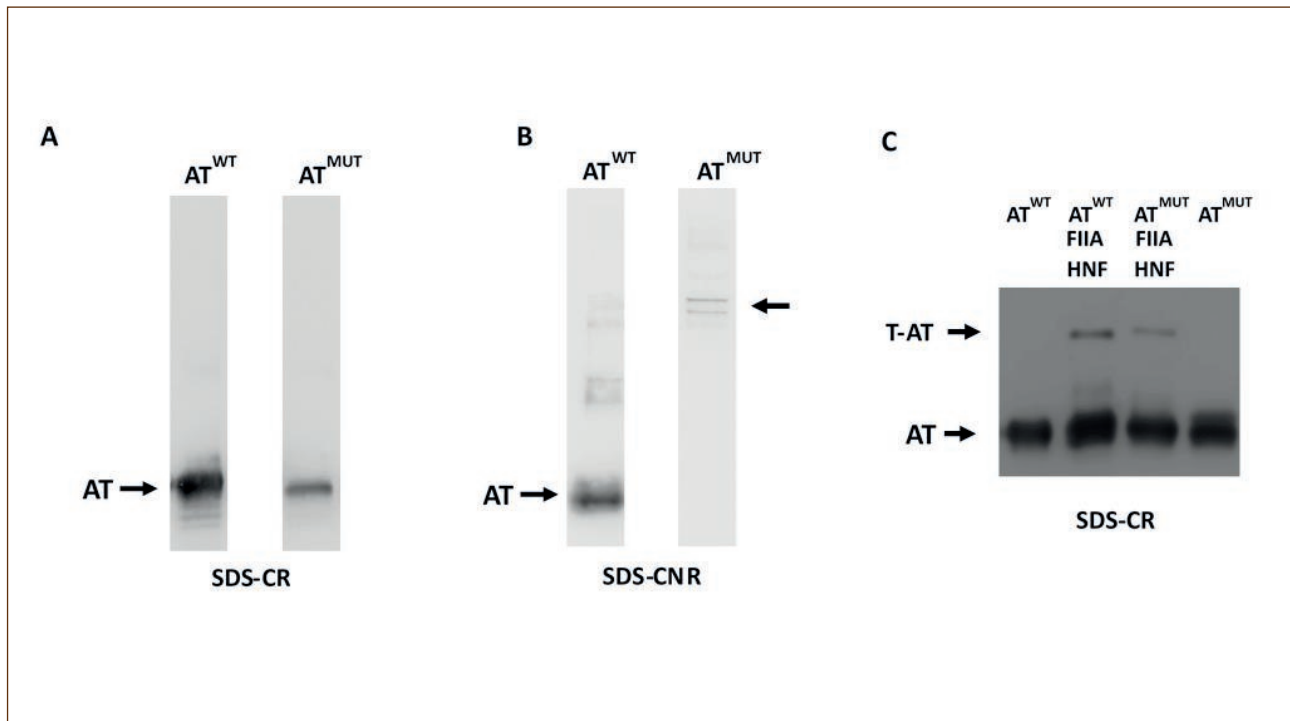
**Objetivo:** Caracterizar el mecanismo molecular de la deficiencia tipo I producida por la delección c.1332-1336delAAGAG (gen *SERPINC1*, exón 7), identificada en tres miembros de una familia con trombosis pediátrica/recurrente y niveles de antitrombina del 30%, inferiores a los esperados para una mutación en heterocigosis.

**Métodos:** La actividad anti-FXa y anti-FIIa se evaluó mediante métodos cromogénicos y la detección por *western blot* de complejos covalentes. Los niveles de antitrombina se determinaron por Laurell y *western blot* empleando diferentes condiciones electroforéticas. El gen *SERPINC1* se secuenció mediante *Sanger* y *NGS*. Las formas de antitrombina silvestre y mutada (generada por mutagénesis dirigida) y el TFPI silvestre se expresaron en células *HEK-EBNA*. La antitrombina del medio extracelular se purificó mediante cromatografía de afinidad por heparina, analizando sus propiedades bioquímicas y su funcionalidad. La morfología celular y la localización intracelular de la antitrombina fueron evaluadas mediante microscopía electrónica e inmunomarcado con oro coloidal. Las predicciones del efecto de la mutación sobre la proteína se realizaron con *Swissmodel* y *Chimera*. Finalmente, revisamos las delecciones/inserciones en el exón 7 de *SERPINC1* identificadas en la HGMD® y en nuestra cohorte de 242 casos con deficiencia de antitrombina.

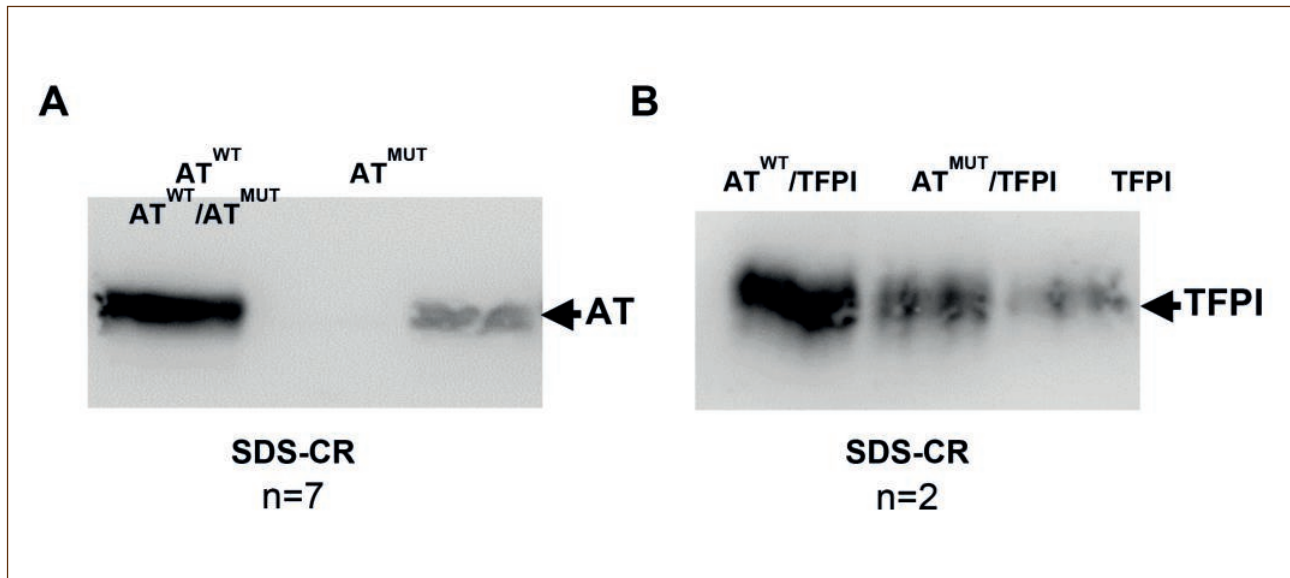
**Resultados:** La variante de antitrombina producida por la delección c.1332-1336delAAGAG, con 17 residuos diferentes en su extremo C-terminal, se expresa un 80% menos que la silvestre. En condiciones reductoras muestra similar movilidad electroforética, pero sin agente reductor forma complejos unidos por puentes disulfuro (Figura 1A-B). Sorprendentemente, tiene afinidad por heparina y actividad anti-FXa y anti-FIIa (Figura 1C). Experimentos de cotransfección con la forma silvestre (AT<sup>MUT</sup>/AT<sup>WT</sup>) y con el TFPI demostraron un efecto dominante negativo potente y específico (Figura 2), con dilatación del retículo endoplásmico y acumulación en las células AT<sup>MUT</sup>/AT<sup>WT</sup>. Las predicciones *in silico* sugieren que la variante de antitrombina presentaría dificultades para la formación del puente disulfuro C-terminal (Figura 3). Esta mutación se identificó en cuatro casos adicionales no relacionados, todos españoles. Asimismo, se han descrito un total de 21 pequeñas delecciones/inserciones en el exón 7 del gen *SERPINC1* patogénicas, que generan variantes de antitrombina con diferentes extremos C-terminales. Todas estas mutaciones se agrupan en un *cluster* flanqueado por secuencias repetitivas de ADN.

**Conclusiones:** Demostramos un nuevo mecanismo patogénico de dominancia negativa implicado en deficiencias graves de antitrombina y destacada clínica trombótica. Nuestros resultados sugieren que el extremo C-terminal variante no impide un plegamiento correcto de la estructura básica de las serpinas, a pesar de que aparentemente sea mediante interacciones con otra molécula. Estas formas son ineficazmente secretadas, pero sorprendentemente mantienen sus propiedades funcionales. La mutación parece tener origen fundacional español y pertenece a un *cluster* de mutaciones en el exón 7 que presentan una patogenia común, un incorrecto alineamiento del ADN por secuencias repetitivas.

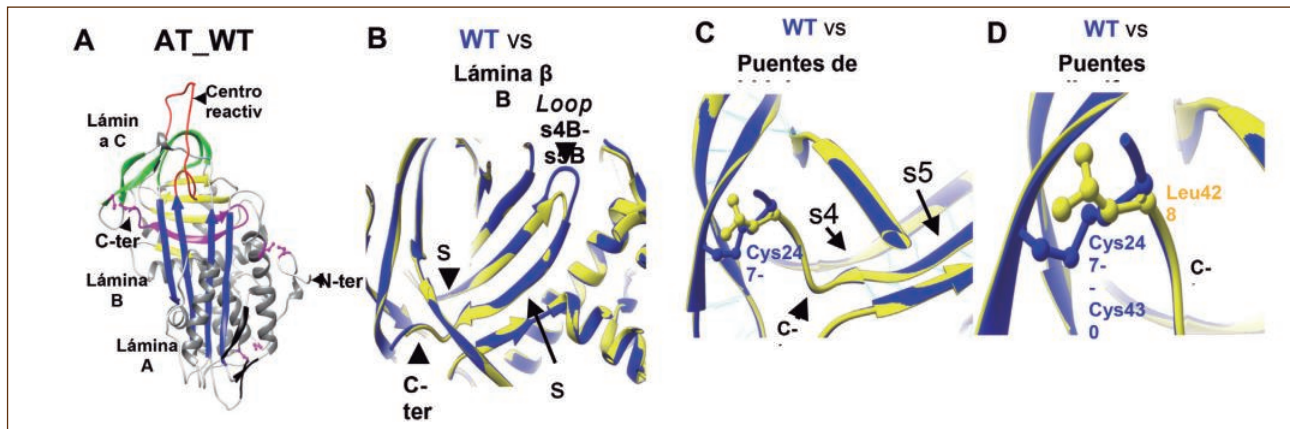
P115/00079; CB15/00055 (ISCIII and FEDER); Fundación Española de Trombosis y Hemostasia, 19873/GERM/15 (Fundación Séneca) y GATRA (Grifols).



**Figura 1.** La variante de AT forma complejos de alto peso molecular por puentes disulfuro, posee afinidad por heparina y actividad anticoagulante. Los sobrenadantes de las células HEK293-EBNA transfectadas transitoriamente con  $AT^{MUT}$  y  $AT^{WT}$  fueron purificados mediante cromatografía de afinidad por heparina. La movilidad electroforética de la  $AT^{MUT}$  es similar a la  $AT^{WT}$  en condiciones reductoras (A), pero en condiciones no reductoras la  $AT^{MUT}$  forma complejos de alto peso molecular por puentes disulfuro (B). Sorprendentemente, la  $AT^{MUT}$  posee actividad anti-FIIA (C) (AT: antitrombina;  $AT^{WT}$ : AT silvestre;  $AT^{MUT}$ : AT mutada; FIIa: trombina; HNF: heparina no fraccionada; T-AT: complejos trombina-antitrombina; SDS: dodecilsulfato sódico. CR: condiciones no reductoras).



**Figura 2.** Expresión y secreción de la AT mutada en modelo recombinante: efecto dominante negativo. Las células HEK293-EBNA fueron transfectadas transitoriamente con  $AT^{MUT}$ ,  $AT^{WT}$  y TFPI. También se realizaron experimentos de cotransfección de  $AT^{MUT}$  con  $AT^{WT}$  ( $AT^{MUT}/AT^{WT}$ ) y con TFPI, que permitieron evidenciar un efecto dominante negativo potente y específico para la AT (AT: antitrombina;  $AT^{WT}$ : AT silvestre;  $AT^{MUT}$ : AT mutada; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; SDS: dodecilsulfato sódico; CR: condiciones reductoras; n: número de western blot).



**Figura 3.** Comparación de la estructura modelada in silico para la AT mutada en comparación con la AT silvestre. A. Estructura de la AT<sup>WT</sup>. El extremo C-terminal que cambia en la AT<sup>MUT</sup> se señala en color magenta, al igual que los 6 residuos de Cys. Se muestran también las tres lámina β (A-C, en azul, amarillo y verde, respectivamente) y las nueve hélices α (A-I, en gris oscuro). El centro reactivo se muestra en rojo. B. Modelado de la AT<sup>MUT</sup> generado por Swiss-Model y Chimera. La estructura de la AT<sup>MUT</sup> se representa gráficamente (amarillo), al tiempo que se hibrida con la AT<sup>WT</sup> (azul). La AT<sup>MUT</sup> presentaba el giro β s4B-s5B y el extremo C-terminal más cortos que la AT<sup>WT</sup> (flechas). C. Comparación de las interacciones intracatenarias por puentes de hidrógeno y puentes disulfuro en la zona de la mutación. La AT<sup>MUT</sup> aparentemente puede establecer interacciones por puentes de hidrógeno similares a los de la AT<sup>WT</sup>. En la AT<sup>MUT</sup> no se modelaba la Cys429<sup>MUT</sup>. No obstante, su localización sería muy similar a la de la Cys430<sup>WT</sup>, enfrentada a la Cys247 con la que forma un puente disulfuro. Sin embargo, la cadena lateral de la Leu428 en la AT<sup>MUT</sup> se interpone en la interacción entre Cys247 y Cys429<sup>MUT</sup> (AT: antitrombina; AT<sup>WT</sup>: AT silvestre; AT<sup>MUT</sup>: AT mutada; N-ter y C-ter: extremos N- y C-terminales).

### CO-136 Papel de la glicosilación en la función y niveles plasmáticos del FXII mostrados por el estudio de pacientes con trastorno de glicosilación congénita (CDG)

López-Gálvez R.<sup>1</sup>, de la Morena-Barrio M. E.<sup>1</sup>, Salloum-Asfar S.<sup>1</sup>, Miñano A.<sup>1</sup>, Serrano M.<sup>2</sup>, Pérez-Dueñas B.<sup>2</sup>, Altisent C.<sup>3</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Corral J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, CIBERER, Murcia. <sup>2</sup>Departamento de Neurología Pediátrica. Departamento de Bioquímica Clínica. Instituto de Investigación Pediátrica-Hospital Sant Joan de Déu. CIBERER. Barcelona. <sup>3</sup>Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Introducción:** El FXII, como proteína de la fase de contacto de la coagulación, es capaz de activarse por interacción con superficies cargadas negativamente. Por ello, distorsiones del potencial electrostático de esta proteína, afectado significativamente por la glicosilación, podrían provocar cambios en la activación de la coagulación y de la respuesta inflamatoria. De hecho, la mutación p.Thr309Lys asociada con una O-glicosilación defectuosa, facilita la activación del FXII y causa angioedema tipo III, sin consecuencias en hemostasia. Los trastornos de glicosilación congénitos (CDG) son desórdenes raros asociados a hipo-N-glicosilación en los que se describen complicaciones vasculares. Dado que el FXII presenta dos sitios de N-glicosilación, nuestro objetivo fue analizar el estado de glicosilación del FXII en pacientes CDG, y su potencial efecto patológico.

**Material y métodos:** El estudio se realizó en 23 pacientes caracterizados clínica-biológica y molecularmente de CDG. La

actividad funcional y características electroforéticas de antitrombina, FXII y FXI se determinaron con sistemas cromogénicos/coagulométricos y *Western Blot*. Las formas hipoglicosiladas de transferrina se determinaron por HPLC. Estudios básicos de glicómica implicaron el tratamiento del plasma con N-glicosidasa F. La activación del FXII plasmático se realizó con sílica micronizada o dextrán sulfato (DXS).

**Resultados:** Los pacientes CDG no presentaban deficiencia de FXII en plasma tanto en su actividad funcional ( $125 \pm 42\%$ ) como en niveles antigénicos (Figura 1A). Sin embargo, como ocurre con la mayoría de proteínas hepáticas, se observó un aumento muy significativo de una glicofoma de FXII hipoglicosilada. Al comparar la movilidad electroforética con una muestra control tratada con N-glicosidasa F, la forma hipoglicosilada detectada en CDGs contiene un solo N-glicano, sin observarse formas aglico-FXII (Figura 1B). Los niveles de la glicofoma se asociaron directamente con el grado global de hipoglicosilación. No detectamos formas activadas de FXII en las muestras basales de los pacientes CDG. La forma hipoglicosilada se activa de forma similar a la forma con 2 N-glicanos cuando se emplea sílica, pero parece menos activable con DXS. Destacamos que independientemente del activador, solo se detectó una forma de FXIIa (Figura 1C), lo que indica que todo el FXII hipoglicosilado tiene el N-glicano en la cadena pesada (Asn141).

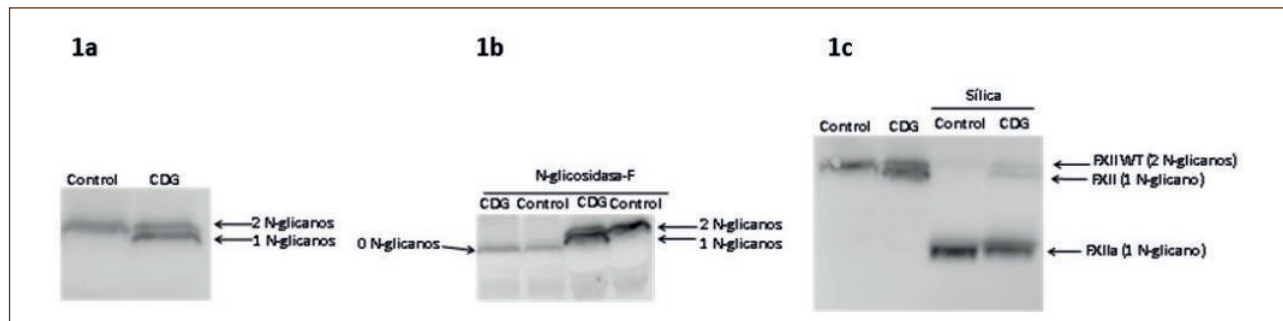
**Conclusiones:** El FXII de pacientes CDG presenta una notable hipoglicosilación. Sin embargo, este defecto no afecta a la secreción dado que los niveles plasmáticos de FXII no se ven reducidos. No obstante, la ausencia de aglico-FXII en plasma de CDG y el hecho de que todas las formas hipoglicosiladas son homogéneas (con N-glicosilación en Asn230), sugiere que la glicosilación de esta posición es clave en el correcto plegamiento y/o secreción del



FXII. Las formas hipoglicosiladas de FXII detectadas en pacientes CDG no se activan espontáneamente y muestran un grado de activación con sílica similar a las formas completamente glicosiladas. En cambio, estas formas parecen menos sensibles a la activación

con DXS. Estos resultados sugieren que el potencial riesgo trombotico de estos pacientes no se asocia con mayor activación de la ruta de contacto.

*PI15/00079; 19873/GERM/15.*



**Figura 1.** Caracterización del FXII plasmático de pacientes con trastornos congénitos de N-glicosilación (CDG).

**CO-137 Efecto de los componentes de los NET en la expresión de factor tisular en monocitos, y en la síntesis de proteínas del sistema hemostático en hepatocitos: papel modulador de miR-17-92**

**Aroca-Crevillén A., de los Reyes-García A.M., Arroyo A. B., García-Barberá N., Vicente V., González-Conejero R., Martínez C.**

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

**Introducción:** Los neutrófilos liberan su material nuclear bajo forma de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) ante diversos estímulos fisiológicos y patológicos. Los NET están compuestos esencialmente por DNA, histonas y enzimas proteolíticas y están implicados en el desarrollo de trombosis en modelos animales. Recientemente se ha descrito que las histonas activan la expresión de factor tisular (FT) en monocitos aunque los mecanismos de dicha regulación no se conocen. Igualmente, no hay datos sobre el efecto de los NET o sus componentes sobre la expresión de otros factores hemostáticos. Nuestro grupo mostró que el clúster miR-17-92 está implicado en la regulación del FT, pero hasta ahora, el efecto de los NET sobre la expresión de los miRNA no se ha estudiado.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de componentes de los NET en la expresión del clúster miR-17-92 y evaluar su efecto sobre diferentes factores hemostáticos incluido el FT.

**Métodos:** Se purificó DNA a partir de neutrófilos de sujetos sanos aislados con Histopaque 1077. Monocitos humanos (línea celular THP-1) y hepatocitos humanos (línea celular HepG2) se activaron con DNA a 35 µg/mL, Histona 4 (H4) a 20 µg/mL y LPS a 1 µg/mL durante 2 h (THP-1) o 24 h (HepG2). El RNA se purificó usando RNAzol. Los niveles de expresión de factores hemostáticos y componentes de miR-17-92 se midieron por qRT-PCR usando sondas Taqman y empleando actina-β y U6 como controles internos. Los resultados se calcularon con media ± error estándar de la media (SEM).

**Resultados:** En hepatocitos, DNA y H4 incrementaron los niveles de factores coagulantes y anticoagulantes, siendo el aumento de mRNA ligeramente mayor tras la activación con H4 vs. DNA (Tablas I y II). De forma interesante tanto DNA como H4 aumentaron los niveles de *HNF4*, implicado en la transcripción de *F5*, *F7*, *F10* y *SERPINC1*. Por otra parte, en THP-1 el DNA y en mayor medida la H4 aumentaron de forma significativa la expresión de FT (155% ± 21 y 462% ± 126, respectivamente). Finalmente, nuestros resultados mostraron que la H4 provoca una disminución de diferentes componentes de miR-17-92 (Tabla III).

**Conclusiones:** La H4 y en menor medida el DNA provocan un aumento de síntesis de factores de coagulación (FV,

**Tabla I. Efecto DNA y H4 en la expresión de factores de la coagulación hepáticos**

	F5	F7	F10	F12	Serpin F2	HNF4
DNA (35 µg/mL)	143 ± 11	161 ± 38	133 ± 42	136 ± 48	194 ± 38	160 ± 33
H4 (20 µg/mL)	199 ± 23	167 ± 48	146 ± 34	185 ± 56	236 ± 28	150 ± 11

Control = 100%. n = 3 (en triplicado). Media ± SEM.

**Tabla II. Efecto DNA y H4 en la expresión de factores anti-coagulantes hepáticos**

	PROC	PROS	SERPINC1
DNA (35 µg/mL)	138 ± 20	133 ± 27	128 ± 13
H4 (20 µg/mL)	135 ± 22	158 ± 24	138 ± 15

Control = 100%. n = 3 (en triplicado). Media ± SEM.

FVII y FX) y antitrombina en hepatocitos. Ello podría ayudar a explicar el efecto protrombótico de los NET. Adicionalmente, el aumento de FT podría deberse, en parte, a una disminución del clúster miR-17-92. El paso adicional será realizar estudios *in vivo* para evaluar el impacto de estos hallazgos en la trombogénesis *in vivo*.

**Tabla III. Efecto de DNA, H4 en la expresión de miR-17/92 y DICER1**

	miR-17-5	miR-18a	miR-19b	miR-20a	miR-106b
DNA (35 µg/mL)	101 ± 6	102 ± 25	110 ± 27	87 ± 17	99 ± 8
H4 (20 µg/mL)	77 ± 8	70 ± 7	60 ± 5	68 ± 6	69 ± 16

Control = 100%. n = 3 (en triplicado). Media ± SEM.

### CO-138 La deficiencia de miR-146a exacerba la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) en un modelo murino de inflamación

Arroyo Rodríguez A. B., de los Reyes García A. M., García Barberá N., Vicente V., Martínez C., González Conejero R.

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

**Introducción:** Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) se generan para prevenir infecciones, pero también están implicadas en varias enfermedades inmunes e inflamatorias. La generación y estabilización de NET se han asociado con daño tisular, lo que conduce a un estado protrombótico. Los mecanismos que regulan este proceso no se conocen completamente. Varios estudios han demostrado que miR-146a es un importante freno de reacciones inflamatorias en enfermedades inmunológicas a través del bloqueo de dianas localizadas en la vía de señalización TLR4/NF-κB. Además, nuestro grupo ha asociado miR-146a con riesgo de eventos trombóticos en fibrilación auricular, una enfermedad con un importante componente inflamatorio.

**Objetivo:** Estudiar el papel de miR-146a en la formación de NET en un modelo murino de inflamación.

**Métodos:** Se recogieron muestras de sangre pre y post inducción de endotoxemia subletal (LPS 1mg/kg, 24h) en ratones silvestres (WT) y miR-146a<sup>-/-</sup> (n = 10/grupo). Se cuantificó ADN libre con Sytox Green, histona 3 citrulinada (H3c) por Western blot y, actividad elastasa de neutrófilos (AE), ROS (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y selectina-P soluble (SPs) por ELISA. Adicionalmente, se inyectó una dosis letal de LPS (35 mg/kg) (WT n = 5; miR-146a<sup>-/-</sup> n = 8) evaluando supervivencia a las 24h.

**Resultados:** Los niveles basales de los parámetros considerados fueron similares en ambos grupos experimentales. El trata-

miento con LPS incrementó los niveles de (miR-146a<sup>-/-</sup> vs WT): ADN libre (1606 ± 310 vs. 457 ± 74 ng/mL, p < 0,001), AE (2458 ± 57 vs 1525 ± 61 ng/mL, p < 0,001) y H3c (Área densitométrica 4,3x10<sup>6</sup> ± 1,3x10<sup>6</sup> vs. 1,7x10<sup>6</sup> ± 1,3x10<sup>6</sup>, p < 0,05). Además, los niveles de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solo aumentaron de forma significativa en respuesta al LPS en ratones miR-146a<sup>-/-</sup> (277 ± 71%, p < 0,05). Los niveles de SPs aumentaron significativamente tras el estímulo con LPS en ambos grupos, siendo ligeramente más elevados en ratones miR-146a<sup>-/-</sup> que WT (247 ± 28 vs. 203 ± 15%). Finalmente, la supervivencia tras la inyección letal de LPS fue mayor en ratones WT que en miR-146a<sup>-/-</sup> (60% vs 12.5%, respectivamente).

**Conclusiones:** la ausencia de miR-146a exacerba la generación de NET en respuesta a LPS, lo cual potencialmente puede contribuir a un estado protrombótico más elevado, e incrementar la mortalidad *in vivo*. Desentrañar los mecanismos involucrados en esta regulación podría ayudar a controlar respuestas patológicas de los NET en distintas situaciones o escenarios clínicos.

*Financiación:* P114-00253 (ISCIII y FEDER), 19873/GERM/15 (Fundación Séneca).

### CO-139 Modificaciones en proteínas neuronales y de riesgo cardiovascular en el proteoma plaquetario de pacientes con depresión mayor en fase aguda versus remisión o controles sanos

Jerez-Dolz D.<sup>1</sup>, López-Vílchez I.<sup>1</sup>, Navarro Odriozola V.<sup>2</sup>, Molina Moreno P.<sup>1</sup>, Pino Ferrer M.<sup>1</sup>, Díaz-Ricart M.<sup>1</sup>, Gastó Ferrer C.<sup>2</sup>, Escolar Albadalejo G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Barcelona. Centro de Diagnóstico Biomédico. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínic. Barcelona. Instituto Clínic de Neurociencias. Barcelona



**Introducción:** La depresión mayor (DM) es un factor independiente de riesgo cardiovascular (RCV). Las plaquetas, clave en la hemostasia y consideradas modelo neuronal, son susceptibles a antidepresivos habituales. Los pacientes con DM suelen presentar un perfil trombogénico, estrés oxidativo e inflamación moderados, contribuyendo al desarrollo de eventos cardiovasculares. Hemos realizado un estudio piloto para: a) Investigar modificaciones en el proteoma plaquetario de pacientes con DM, en fase aguda o en remisión tras tratamiento con venlafaxina; b) Comparar con muestras de donantes sanos; y c) Priorizar estas proteínas en función de su asociación a DM o factores de RCV mediante un análisis *in silico*.

**Métodos:** Obtuvimos lisados de plaquetas de pacientes con DM y de controles; analizados individualmente. Los estudios proteómicos combinaron digestión enzimática, marcaje con 10-plex, separación en fracciones e identificación de proteínas mediante espectrometría de masas. Se analizaron péptidos únicos marcados. Tras normalizar los datos, las diferencias entre muestras en fase aguda, en remisión y controles fueron calculadas. Realizamos un análisis *in silico* para identificar potenciales biomarcadores de DM y del RCV asociado a estos pacientes, priorizando según su asociación a DM, inflamación, estrés oxidativo, inmunidad innata y RCV general. Las proteínas de interés fueron confirmadas mediante electroforesis y *Western blot*.

**Resultados:** Identificamos 1488 proteínas; 79 mostraron ratios >1.4 y <0.7. Mayoritariamente, las proteínas se mostraban incrementadas en la fase aguda. Tras el tratamiento, el 25% de las proteínas identificadas normalizaron sus valores. Estas proteínas

estaban relacionadas con aspectos funcionales de la plaqueta tales como la movilización del calcio, citoesqueleto, mecanismos de secreción y tráfico de vacuolas, vías de señalización intracelular, modulación de la transcripción y apoptosis. Algunas de estas funciones también son relevantes a nivel neuronal, siendo algunas isoformas neuronales. El análisis *in silico* se aplicó a 59 proteínas (Tabla I): 9 proteínas mostraron asociación potencial con DM; 7 se asociaron de forma fuerte-moderada con todas las condiciones investigadas excepto DM. 11 proteínas se asociaron, a solo 1 de las condiciones investigadas (principalmente inflamación), y 16 mostraron escasa relación con ninguna de las condiciones. La comprobación por electroforesis y transferencia proteica en lisados plaquetarios confirmó gran parte de las proteínas y sus tendencias. Los estudios de electroforesis confirmaron gran parte de estas tendencias.

**Conclusiones:** El análisis proteómico nos han permitido identificar proteínas expresadas diferencialmente en plaquetas de pacientes con DM con respecto a plaquetas de sujetos sanos, así como cambios en su expresión tras el tratamiento con antidepresivos. Algunas de estas proteínas son isoformas neuronales. El análisis *in silico* aplicado a estas proteínas revela marcadores potenciales de DM y/o RCV. Actualmente no disponemos de técnicas objetivas para diagnosticar y evaluar la DM, así como el RCV asociado a estos pacientes. Nuestros resultados preliminares se presentan prometedores en este aspecto.

*Ayudas: FIS-PI13/00517, RD12/0042/0016, PIE15/00027, DTS16/00133, 2014-SGR-296*

**Tabla I. Proteínas destacadas y ranking de asociación a condiciones patológicas**

Proteína	Depresión	Inflamación	Estrés Oxidativo	Inmunidad Innata	RCV general
Receptor tromboxano A2	92.9%	62.9%	36.1%	24.4%	Elevado
SEC22B (tráfico vesicular)	72.2%	75.6%	58.8%	74.3%	Elevado
SLC2A3 (GLUT3, neuronal)	46.6%	9.5%	5.5%	25.3%	Muy bajo
Apolipoproteína A1	12.4	70.1%	76.7	69.5	Elevado
Gama enolasa (neuronal)	7.7%	16.2%	92.8%	18.9%	Bajo

## CO-140 La fosforilación de STAT3 en las plaquetas está regulada por el receptor del tromboxano A2

Latorre Campos A. M., Vallés Giner J., Santos Díaz M. T., Moscardó Martínez A.

Instituto de Investigaciones Sanitarias La Fe. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Introducción:** STAT3 es un factor de transcripción regulado por fosforilación que se encuentra presente en las plaquetas, donde se ha demostrado que se fosforila en respuesta a la trombopoietina (TPO) y el colágeno (1). La síntesis del tromboxano A2 (TXA2)

forma parte de la vía de amplificación de la activación plaquetaria. Este efecto viene dado por la acción del TXA2 formado en la activación sobre su receptor en la membrana plaquetaria. Sin embargo, no están claros los mecanismos de transmisión de señales relacionados con el receptor del TXA2.

**Objetivo:** Investigar la implicación de STAT3 en los mecanismos de transmisión de señales mediados por el receptor del TXA2.

**Métodos:** Se utilizaron plaquetas lavadas procedentes de sujetos sanos y sin medicación, se estimularon con diferentes agonistas: colágeno, trombina, análogos de TXA2 (U46619 o IBOP), ADP y TPO. La fosforilación de STAT3 se determinó por inmunodetección. Se utilizó SQ29,548 como bloqueante del receptor del TXA2, 2MeSAMP para bloquear el receptor P2Y12 del ADP

y RGDS para bloquear la GPIIb/IIIa. STA21 se utilizó para inhibir STAT3.

**Resultados:** En plaquetas agregadas con distintos agonistas plaquetarios como colágeno, trombina, U46619 e IBOP, se produjo la fosforilación de STAT3 de forma dosis y tiempo dependiente. En contraste, el ADP que no sintetiza TXA2, no produjo fosforilación de STAT3. Por su parte TPO indujo la mayor fosforilación de STAT3. Al bloquear el receptor del TXA2, se impidió la fosforilación de STAT3 inducida por todos los agonistas, excepto la producida por TPO que se redujo solo parcialmente. Los mismos resultados se obtuvieron al bloquear la síntesis de TXA2 con aspirina, indicando la importancia del receptor del TXA2 en la fosforilación de STAT3. Mediante el bloqueo de los receptores GPIIb/IIIa y P2Y12, se observó que la fosforilación de STAT3 producida por el U46619 era independiente de la agregación y de la liberación de ADP. La inhibición con STA21 solo fue capaz de reducir la agregación plaquetaria a dosis baja de U46619, aunque sí que disminuyó la fosforilación de STAT3. Es interesante que la fuerte fosforilación inducida por TPO, solo se bloqueó al emplear simultáneamente STA21 y SQ29,548, sugiriendo que TPO emplea diversas vías para inducir la fosforilación de STAT3. Finalmente se inmunoprecipitó el receptor de TXA2 y STAT3, encontrándose que ambos estaban asociados.

**Conclusiones.** La fosforilación de STAT3 producida por diferentes agonistas plaquetarios está mediada por la síntesis de TXA2 y el efecto sobre su receptor. De esta forma, en células que posean receptor del TXA2, este puede estar regulando la acción de un factor de transcripción como es el STAT3 lo que puede tener importantes implicaciones fisiopatológicas.

*FIS13/00016. ACIF/2016/465. INVICTUS+ (RD16/0019/0008).*

## Bibliografía

1. Zhou Z. *Circulation* 2013;127:476.

### CO-141 Alteraciones de la función plaquetaria en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Implicación en las complicaciones cardiovasculares asociadas a la NAC

**Latorre Campos A. M., Méndez R., Vallés Giner J., Menéndez R., Santos Díaz M. T., Piró A., Moscardó Martínez A.**

Instituto de Investigaciones Sanitarias La Fe. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Introducción:** La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la primera causa mundial de muerte por infección y recientemente se ha constatado que provoca riesgo de eventos cardiovasculares y muerte incluso a largo plazo (> 1 año) (1,2). El nexo de unión entre estos procesos podría ser la inflamación inducida por la NAC que daría lugar a activación plaquetaria y formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), incrementando de esta forma el riesgo cardiovascular, aunque esta conexión ha sido escasamente estudiada.

**Objetivo:** Analizar de forma secuencial (día 1, día 5 y a los 30 días) en pacientes con NAC, marcadores de activación plaquetaria y formación de NETs, así como su capacidad para predecir la aparición de eventos cardiovasculares a corto y largo plazo.

**Método:** Incluimos en el estudio 58 pacientes con NAC. Al ingreso, 5 días y 30 días se determina como marcador de activación plaquetaria la exposición de P-selectina (CD62), la expresión de TLR4, y la formación de agregados heterotípicos plaqueta-leucocito y plaqueta-monocito mediante citometría de flujo. Como marcador circulante de NETs medimos el DNA libre y la histona 3 citrulinada (citH3).

**Resultados:** De los 58 pacientes incluidos, 9 sufrieron complicaciones cardiovasculares durante los 30 primeros días. Los pacientes con complicaciones mostraron al ingreso valores significativamente elevados de CD61, TLR4 y CD62. Los valores de CD62 y CD61 permanecieron elevados al día 5, mientras que los de TLR4 se redujeron al nivel de los sujetos sin complicaciones. Inesperadamente, los agregados plaqueta-leucocito y plaqueta-monocito se encontraron reducidos en los pacientes con complicaciones. Por su parte los NETs se analizaron en una serie retrospectiva de 80 pacientes, seleccionando 40 con complicaciones cardiovasculares al año y 40 sin complicaciones. Encontramos que DNA y citH3 estaban significativamente elevados al ingreso en aquellos pacientes que han sufrido complicaciones cardiovasculares durante el año siguiente a la NAC.

**Conclusión:** Nuestros resultados demuestran que en la NAC se produce un incremento en los marcadores de activación plaquetaria y de NETs, que se traduce en una elevación del riesgo de complicaciones cardiovasculares. Estos resultados sugieren la importancia de implementar un tratamiento antiplaquetario en pacientes con NAC, especialmente en aquellos con marcadores de activación plaquetaria o NETs elevados.

## Bibliografía

1. Restrepo MI et al. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26(2):151-8.
2. Corrales-Medina VF et al. *JAMA* 2015;313(3):264-74.
3. SEPAR 0133/2016; Sociedad Valenciana de Neumología 2017; SEPAR 039/2015.

### CO-142 TMAO: un nuevo biomarcador pronóstico en la enfermedad arterial periférica

**Martínez Aguilar E.<sup>1</sup>, Orbe J.<sup>2</sup>, Estella-Hermoso de Mendoza A.<sup>3</sup>, Fernández-Alonso L., Fernández-Alonso S., Rodríguez J. A.<sup>2</sup>, Oyarzabal J.<sup>3</sup>, Páramo J. A.<sup>2</sup>, Roncal C.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Departamento de Angiología y Cirugía Vascular. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Laboratorio de Aterotrombosis, Programa de Enfermedades Cardiovasculares y <sup>3</sup>Plataforma de Moléculas Pequeñas. Programa de Terapias Moleculares. CIMA-Universidad de Navarra. Pamplona

**Introducción:** La microbiota intestinal es esencial en la producción de trimetilamina (TMA) que, tras ser absorbida por el organismo será convertida a su forma oxidada (TMAO) en el hígado. El TMAO se ha asociado al desarrollo de aterosclerosis en modelos preclínicos y a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en estudios clínicos. El objetivo de este trabajo es determinar el papel diagnóstico y

pronóstico del TMAO circulante en relación a la severidad de la enfermedad arterial periférica (EAP), así como a la aparición de eventos cardiovasculares (IAM, ICTUS y amputación mayor) y mortalidad.

**Métodos:** Se incluyeron 269 pacientes con EAP (edad media: 70,5 años; 80% hombres; seguimiento medio: 3,1 años), 148 con claudicación intermitente (CI) y 121 con isquemia crítica (CLI).

**Resultados:** Se observó un incremento del TMAO en pacientes con CLI respecto a IC ( $\mu\text{mol/L}$ :  $6,51 \pm 8,5$  vs  $2,24 \pm 3$ ,  $p < 0,001$ ). Tras dividir la población en función de los terciles de TMAO se observó una asociación entre niveles elevados de TMAO y el riesgo de presentar CLI, en el análisis multivariante (Tercil 3 OR: 10,62; 95% CI: 3,36-33,48). Durante el seguimiento, los niveles más elevados de TMAO se asociaron a una mayor mortalidad ( $p < 0,001$ ) y MACE ( $p < 0,001$ ), así como a un menor tiempo libre de amputación ( $p = 0,006$ ) e IAM ( $p = 0,015$ ).

**Conclusiones:** El TMAO representa un nuevo biomarcador pronóstico en EAP.

*Fuentes de financiación:* Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Ministerio de economía y competitividad, Instituto de Salud Carlos III ([FIS PI14/01152 y CIBER-CV [CB16/11/00371]).

### CO-143 Identificación de la variante genética DIAPH1-R1213\* en dos familias con citopenias moderadas y sordera neurosensorial

Mota-Pérez N.<sup>1</sup>, Sevivas T.<sup>2</sup>, Palma-Barqueros V.<sup>1</sup>, González I.<sup>3</sup>, Bastida J. M.<sup>4</sup>, Azevedo J.<sup>5</sup>, Martínez C.<sup>1</sup>, Padilla J.<sup>1</sup>, Watson S. P.<sup>6</sup>, Morgan N.<sup>6</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Ferrer-Marín F.<sup>7</sup>, Lozano M. L.<sup>8</sup>, Rivera J.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca. Murcia. <sup>2</sup>Servicio de Inmunoterapia, Sangre y Medicina Transfusional. Centro Hospitalar e Universitario de Coimbra. EPE, Coimbra. Portugal. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Unidade Local de Saúde da Guarda. EPE, Portugal. <sup>4</sup>Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Salamanca. <sup>5</sup>Serviço de Hematologia Clínica. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalar e Universitario de Coimbra. EPE, Portugal. <sup>6</sup>Instituto de Ciencia Cardiovascular. College of Medical and Dental Sciences. University of Birmingham. Birmingham, Reino Unido. <sup>7</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. Murcia

**Introducción:** La variante c.3637C>T (p.R1213\*) en el gen de *DIAPH1*, que codifica la proteína homóloga de formina I, ha sido identificada únicamente en dos familias no relacionadas caracterizadas por macrotrombocitopenia congénita (MTP) y pérdida auditiva neurosensorial (Stritt S, Blood 2016).

**Objetivos:** Caracterización funcional y molecular de siete pacientes de dos familias no relacionadas con sordera neurosensorial de carácter familiar, en seguimiento hematológico por citopenias moderadas desde la infancia.

**Materiales y métodos:** Los pacientes eran 3 miembros de una familia española (padre, hija e hijo; 43, 15 y 7 años), y 4 de una familia portuguesa no relacionada (abuelo, padre, hija e hijo; 77, 43, 14, 6 años). Todos ellos presentaban, como principal rasgo clínico pérdida auditiva neurosensorial desde la primera década de su vida.

Los pacientes estaban en seguimiento clínico por hematología debido a trombocitopenia y neutropenia moderada, sin historial de sangrado o infecciones relevantes. Para la caracterización funcional se realizaron las siguientes pruebas de laboratorio: hemograma y frotis, agregación plaquetaria, expresión de glicoproteínas (GP) y activación plaquetaria por citometría de flujo (CF), *immunoblotting* e inmunofluorescencia de proteínas seleccionadas (ya realizado en la familia española y en proceso en la portuguesa). El estudio molecular de ADN se realizó mediante secuenciación de alto rendimiento (HTS) en la modalidad de exoma completa (WES) o con un panel de genes (Lozano et al. Blood 2016).

**Resultados:** En nuestra evaluación confirmamos que los pacientes presentaban recuentos de plaquetas moderadamente disminuidos o en el límite bajo de la normalidad ( $125 \times 10^9/\text{L}$  [79-164]), tamaño plaquetario discretamente aumentado, y neutropenia moderada ( $1.6 \times 10^9/\text{L}$  [0.78-2.2]). No observamos variaciones aparentes en la serie roja. Los estudios de CF mostraron niveles de expresión de GP normales y activación y secreción plaquetaria mínimamente reducida en ambas familias. La agregación con varios agonistas (ADP, TRAP [péptido activador de receptor de trombina 1], Colágeno, ácido araquidónico y Ristocetina) fue normal en los pacientes españoles, y moderadamente reducida en los casos portugueses. El estudio molecular por WES en la familia española y panel NGS multigénico en la portuguesa, identificó la variante c.3637C>T (p.R1213\*) en heterocigosis en el gen *DIAPH1* en todos los casos. En los pacientes españoles, observamos por *immunoblotting* una expresión plaquetaria reducida de *DIAPH1*. La inmunofluorescencia plaquetaria no mostró una alteración obvia en el patrón de localización de *DIAPH1* en estos pacientes, pero sí una patrón de tinción con tubulina alterado, sugerente de presencia de microtúbulos aberrantes.

**Conclusiones:** Presentamos dos nueva familias no relacionada con citopenias moderadas y pérdida auditiva desde la infancia, asociadas a la variante *DIAPH1*-R1213\*. Aunque la presencia de esta variante no se asocia de forma obvia a alteraciones mayores en la funcionalidad plaquetaria, si parece condicionar alteraciones en la organización del citoesqueleto. El estudio de estas nuevas familias apoya la implicación del gen *DIAPH1* en la formación y la función de plaquetas y neutrófilos.

## Trombosis

### CO-144 Prevalencia de trombofilia y manejo terapéutico de mujeres con trombosis o complicaciones vasculares placentarias. Resultados finales del proyecto TEAM (trombosis en el ámbito de la mujer) de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

Martí Sáez E.<sup>1</sup>, Medina Mallén M. C.<sup>2</sup>, Stevenazzi Rivas M.<sup>3</sup>, López de la Fuente M.<sup>4</sup>, Casellas Caro M.<sup>5</sup>, Aguinaco Culebras R.<sup>6</sup>, Mira Fornés Y.<sup>7</sup>, Oliver Samper A.<sup>8</sup>, Rodríguez Huerta A. M.<sup>9</sup>, Redondo Izal A. M.<sup>10</sup>, Tàssies Penella D.<sup>11</sup>, Santamaría Ortiz A.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia, España. <sup>2</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España. <sup>3</sup>Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay. <sup>4</sup>Mutua de Terrassa. Terrasa, Barcelona, España. <sup>5</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España. <sup>6</sup>Hospital Joan XXIII. Reus, Tarragona, España. <sup>7</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia, España. <sup>8</sup>Hospital Puigvert. Barcelona, España. <sup>9</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España. <sup>10</sup>Hospital Virgen del Camino. Pamplona, España. <sup>11</sup>Hospital Clínic. Barcelona, España

**Introducción:** El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad. La presencia de trombofilia se ha asociado con la aparición de enfermedad tromboembólica durante el embarazo y puerperio. En las últimas décadas la presencia de trombofilia también se ha relacionado con la aparición de complicaciones vasculares gestacionales (CVG), secundarias a una disfunción o insuficiencia placentaria. El objetivo de este trabajo fue conocer la prevalencia de trombofilia en trombosis gestacional y complicaciones vasculares gestacionales en nuestro entorno y el manejo de las mismas.

**Métodos:** Estudio prospectivo y observacional en el que se incluyeron pacientes de forma consecutiva entre mayo de 2010 y mayo de 2016. Las pacientes se clasificaron en cuatro cohortes: trombosis, profilaxis de trombosis, CVG, profilaxis de CVG. Se registraron 1032 episodios, de los cuales se incluyeron 994 en el análisis final (Fig. 1). El registro se llevó a cabo en una base de datos informatizada. Se recogieron datos sobre la los antecedentes clínicos, datos de la gestación actual y del episodio trombótico, estudio de trombofilia realizado, tratamiento, complicaciones y detalles del parto.

**Resultados:** La distribución de episodios fue: 5.5% trombosis, 30.2% profilaxis de trombosis, 35.7% CVG y 24.9% profilaxis de CVG. Las pérdidas gestacionales fueron la complicación más frecuente. El grupo en que más estudios de trombofilia se indicaron fue el de CVG (82.6%), mientras que el grupo de trombosis se realizó estudio de trombofilia al 70.2% de pacientes. El tipo de estudio se muestra en la figura 2. Los resultados fueron positivos en el 47% de trombosis y en 21% de CVG. Los defectos más comunes en CVG fueron la elevación del factor VIII, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y la mutación *F12C46T* en homocigosis, mientras que en trombosis fueron la mutación del *F2G20210A* en heterocigosis, la presencia de AAF, el déficit de proteína S y el Factor V Leiden en heterocigosis. Se empleó tratamiento antitrombótico en el 85% de profilaxis de trombosis y en el 77% de profilaxis de CVG. La tromboprofilaxis de CVG no se relacionó con una mejora en el resultado de la gestación (Figuras 1 y 2).

**Conclusiones:** En nuestro entorno en las consultas de hemostasia especializada en complicaciones gestacionales, las CVG son el principal motivo de consulta, bien para la realización de un estudio de trombofilia, bien para valorar la realización de profilaxis en un posterior embarazo. La trombosis gestacional supuso solo un 5.5% de todas las consultas realizadas. Pese a que la relación entre trombofilia y CVG es dudosa, sobre todo en el grupo de pérdidas gestacionales de repetición, en nuestro entorno se solicita estudio de trombofilia a la mayoría de las pacientes. Los defectos más prevalentes en el grupo de CVG, además de la presencia de AAF, fueron la elevación del factor VIII y la mutación *F12C46T* en homocigosis. Aunque estos resultados deben analizarse con

precaución, podrían abrir la vía para nuevos estudios y destacan la importancia de realizar estudios específicos en las diferentes tipos de patologías.

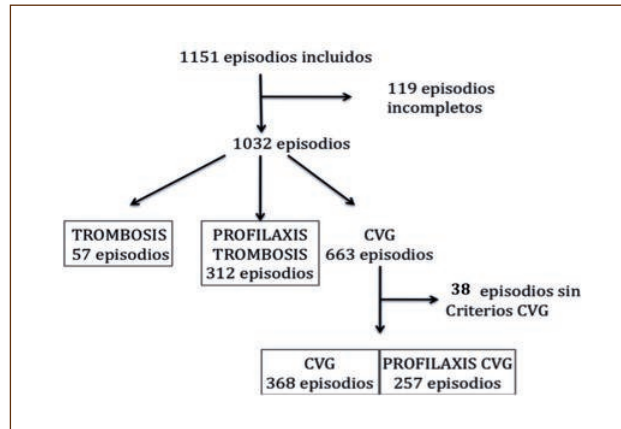


Figura 1. Clasificación de los episodios incluidos en el registro.

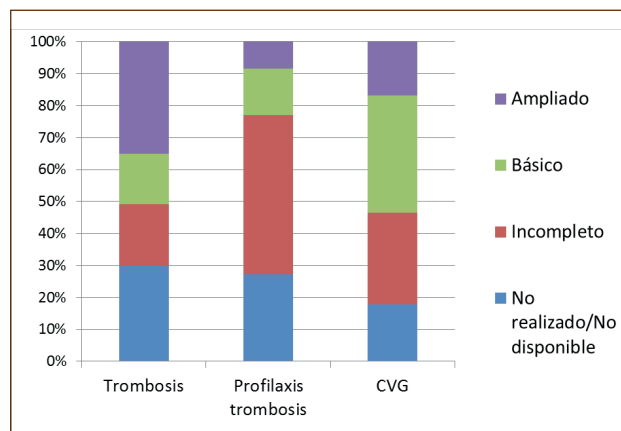


Figura 2. Tipo de estudio de trombofilia realizado. Básico: incluye la determinación de antitrombina (AT), proteína C (PC), proteína S (PS), factor V Leiden (FVL), mutación del gen de la protrombina *F2G20210A* (PT20210A), ACL y AAF. Incompleto: no contiene todos los elementos.

### CO-145 Análisis retrospectivo de riesgo tromboembólico en periodo pediátrico de una población de 890 pacientes con deficiencia de antitrombina

De la Morena-Barrio B.<sup>1</sup>, de la Morena-Barrio M. E.<sup>1</sup>, Orlando C.<sup>2</sup>, Palomo A.<sup>3</sup>, Blanco M. J.<sup>4</sup>, Miñano A.<sup>1</sup>, Padilla J.<sup>1</sup>, Wypasek E.<sup>5</sup>, Tirado I.<sup>6</sup>, De Cos C.<sup>7</sup>, López-Fernández M. F.<sup>8</sup>, Rodríguez-Alen A.<sup>9</sup>, Sevivas T.<sup>10</sup>, Manzanares M.<sup>11</sup>, Estrena L.<sup>12</sup>, Cuesta J.<sup>13</sup>, Peláez I.<sup>10</sup>, Abigaard U.<sup>14</sup>, Marco P.<sup>15</sup>, Revilla N.<sup>16</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Jockasen K.<sup>1</sup>, Corral J.<sup>2</sup>



<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, CIBERER. Murcia. <sup>2</sup>Departamento de Hematología. Universitair Ziekenhuis Brussel. Vrije Universiteit Brussel (VUB). Laarbeeklaan. Bruselas, Bélgica. <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Centro Materno-Infantil del Hospital Regional Universitario Carlos de Haya. Málaga, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>5</sup>The John Paul II Hospital. Cracovia, Polonia. <sup>6</sup>Instituto de Cardiología. Jagiellonian University Medical College. Cracovia, Polonia. <sup>7</sup>Hospital Sant Pau y Santa Creu. Barcelona. <sup>8</sup>Hospital Puerta del Mar. Cádiz, España. <sup>9</sup>Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario A Coruña. INIBIC. La Coruña. <sup>10</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. <sup>11</sup>Serviço de Hematologia. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal. <sup>12</sup>Hospital General Universitario. Elche, Alicante. <sup>13</sup>Hospital de la Nieves. Granada. <sup>14</sup>Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. <sup>15</sup>Departamento de Hematología. Oslo University Hospital. Oslo, Noruega. <sup>16</sup>Departamento de Hematología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

**Introducción:** La trombosis pediátrica es muy rara (0,07-0,14/10.000) y suele asociarse a la presencia de catéter. Sin embargo, es aceptado un mayor riesgo de episodios tromboembólicos venosos en población pediátrica con trombofilia hereditaria mayor (deficiencia de proteína C, S y antitrombina), si bien la baja frecuencia de estos desórdenes limita la información disponible.

**Objetivo:** Definir la prevalencia y características clínico-biológicas de la trombosis pediátrica en pacientes con deficiencia de antitrombina.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 890 pacientes con deficiencia de antitrombina (anti-FXa < 80%) pertenecientes a 411 familias no relacionadas, reclutados durante más de 20 años por dos grupos de referencia: España (N = 548) y Bélgica (N = 3 42). En todos los casos se realizó una completa caracterización genética (secuenciación de *SERPINC1* y *MLPA*), funcional y bioquímica de antitrombina. Se consideró periodo pediátrico hasta los 18 años.

**Resultados:** Setenta pacientes (7,9%) desarrollaron trombosis pediátrica, con dos periodos de alto riesgo: a) Adolescencia (16-18 años, N = 31) en los que la localización (trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar) y factores de riesgo (anticonceptivos, intervenciones quirúrgicas y embarazo) era propios de edad adulta; b) Periodo neonatal (< 30 días, N = 12) con trombosis idiopáticas en localizaciones inusuales. Los neonatos analizados presentaban una deficiencia de antitrombina más notoria que niños o adultos portadores de la misma mutación. Desde un punto de vista clínico destaca: 1) la incidencia de trombosis de senos venosos (N = 13), especialmente en edades tempranas (7 neonatos y 5 < 6 años) y en 2 casos asociadas con parto asistido; 2) la gravedad, pues fue fatal en 6 casos (3 neonatos, dos de ellos portadores de la mutación p.Leu131Phe en homocigosis), dejó graves secuelas (retraso psicomotor o amputación) en 3 casos y presentó recurrencia en 16 casos. Respecto a la base bioquímico-molecular, un 80% de las trombosis pediátricas presentaban deficiencia tipo I. De hecho, el 8% de los casos con deficiencia tipo I desarrolló trombosis pediátrica frente al 3,4% de las deficiencias tipo IIHBS (que además presentaban otros factores de riesgo: homocigosis o FV Leiden). Los resultados fueron prácticamente paralelos si se analizan independientemente cada cohorte (España y Bélgica).

**Conclusiones:** El estudio de la serie de pacientes más extensa a nivel mundial, muestra que la deficiencia de antitrombina incrementa masivamente el riesgo de trombosis pediátrica (5.000-10.000 veces superior a la descrita en población general) con muy grave repercusión clínica. Los resultados encontrados aportan importante información clínico-biológica en niños con deficiencia de antitrombina: a) en el periodo neonatal existe un alto riesgo trombotico, posiblemente porque la inmadurez hepática exagera la deficiencia y por los factores de riesgo que acompañan al parto; b) el alto riesgo de trombosis de senos venosos, especialmente en neonatos, sugiere evitar el empleo de métodos mecánicos extractivos durante el parto en potenciales portadores de deficiencia de antitrombina; y c) los adolescentes con deficiencia de antitrombina deberían ser manejados clínicamente como adultos con esta trombofilia.

Finalmente, nuestro estudio avala el cribado de la deficiencia de antitrombina en los niños de familias afectadas, especialmente si la deficiencia es tipo I.

## CO-146 Propuesta de un modelo predictivo para trombosis en pacientes positivos a los anticuerpos antifosfolípidos

Marco Rico A.<sup>1</sup>, Palazón Bru A.<sup>2</sup>, Díaz Rodríguez V.<sup>1</sup>, Marco Vera P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. <sup>2</sup>Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. Elche, Alicante

**Introducción:** Un porcentaje significativo de pacientes que presentan anticuerpos antifosfolípidos (AAF) no presentan trombosis a lo largo del seguimiento clínico. Además cada AAF o sus asociaciones tienen un perfil trombotico diferente. Los anticuerpos contra la  $\beta_2$  glicoproteína I isotipo IgG (A $\beta_2$ GPI IgG) se consideran un marcador de riesgo independiente de trombosis en el síndrome antifosfolípido (SAF). También algunas publicaciones indican que los A $\beta_2$ GPI contra el dominio I (Gly40-Arg43) se han asociado particularmente con trombosis.

**Objetivos:** Validar un modelo predictivo de trombosis en nuestro hospital en los pacientes positivos a los A $\beta_2$ GPI IgG.

**Material y métodos:** Hemos diseñado un estudio observacional transversal en pacientes positivos a A $\beta_2$ GPI IgG en seguimiento en la Consulta de Trombofilia de nuestro hospital. Criterios de inclusión: 1) pacientes con SAF trombotico; 2) pacientes con enfermedad autoinmune; 3) individuos asintomáticos. Todos positivos a A $\beta_2$ GPI IgG. Se excluyeron las pacientes con SAF obstétrico. Hemos estudiado el anticoagulante lúpico (ACL) por la técnica del veneno de víbora Russel y el resto de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) incluidos en los criterios de Sydney, así como los A $\beta_2$ GPI contra el Dominio I por quimioluminiscencia. También hemos recogido como variables sociodemográficas la edad y el género. Análisis Estadístico: se aplicó un estudio de regresión logística multivariante. La bondad del modelo de predicción de trombosis fue calculada mediante el test de probabilidad (*likelihood ratio test*) y el test de Hosmer-Lemeshow. Obtuvimos la probabilidad de predicción de trombosis y diseñamos las curvas ROC. Un

valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo. Software: IBM SPSS Statistics 19.

**Resultados:** 115 pacientes cumplieron los criterios de inclusión 44 con SAF trombótico, 44 con enfermedades autoinmunes y 27 asintomáticos. Considerando el número de pacientes incluidos con SAF trombótico, para configurar nuestro modelo predictivo de trombosis y la aplicación del estudio multivariante podíamos incluir hasta un máximo de 4 variables (Tabla I).

Nuestro modelo presentó una sensibilidad de 0.76 (95% CI: 0.64-0.85) y una especificidad de 0.75 (95% CI: 0.59-0.86). El modelo fue validado mediante la metodología *bootstrapping*, obteniéndose unos valores medios de sensibilidad y especificidad

alrededor de 0,76. Estos resultados indican que nuestro modelo ha sido validado internamente, ya que los resultados fueron muy similares a los nuestros.

Obtuvimos un punto de corte de 0.415355808874183, de tal forma que si el paciente presenta una probabilidad igual o superior, consideramos que tiene riesgo trombótico.

**Conclusión:** La validación interna de un modelo predictivo en la población positiva a los A $\beta$ 2GPI IgG permite detectar a los pacientes de alto riesgo trombótico e implantar estrategias de tromboprofilaxis en nuestros pacientes. Según nuestro modelo, los A $\beta$ 2GPI Dominio I no incrementan el riesgo trombótico en pacientes positivos a A $\beta$ 2GPI IgG.

**Tabla I. Modelo predictivo de trombosis en pacientes positivos a Ab2GPI IgG N/M: no se incluye en el modelo**

Variable	Total n = 114 n(%) / x $\pm$ s	Trombosis n = 44 (38.6%) n(%) / x $\pm$ s	Adj. OR (95% CI)	p valor
Género femenino	83 (72.8)	24 (28.9)	0.21 (0.08-0.54)	0.001
Edad (años)	46.0 $\pm$ 14.6	48.6 $\pm$ 14.2	1.03 (1.00-1.06)	0.050
A $\beta$ 2GPI-IgG Domain I	51 (44.7)	24 (47.1)	N/M	N/M
ACL	56 (49.1)	30 (53.6)	4.79 (1.82-12.56)	0.001
Anticardiolipina IgG	68 (59.6)	27 (39.7)	0.59 (0.23-1.55)	0.288
Anticardiolipina IgM	30 (26.3)	16 (53.3)	N/M	N/M
A $\beta$ 2GPI-IgM	26 (22.8)	12 (46.2)	N/M	N/M

### CO-147 Impacto de un nuevo sistema de alertas electrónicas (v2.0) en la tromboprofilaxis de pacientes oncohematológicos hospitalizados

**Figuerola Mora R.<sup>1</sup>, Alfonso A.<sup>1</sup>, Villar S.<sup>1</sup>, Martínez-Calle N.<sup>1</sup>, Marcos M.<sup>1</sup>, López Picazo J.<sup>1</sup>, Gil-Bazo I.<sup>1</sup>, García-Mouriz A.<sup>1</sup>, Páramo J. A.<sup>1</sup>, Hermida J.<sup>2</sup>, Lecumberri R.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Centro de Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra. Pamplona

**Introducción:** El paciente oncológico hospitalizado constituye un grupo de alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Las guías de práctica clínica recomiendan tromboprofilaxis rutinaria con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en este escenario. Sin embargo, su infratilización es una realidad. Las alertas electrónicas (e-alertas) son una herramienta potencialmente beneficiosa para la prevención del TEV.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de un nuevo sistema de e-alertas implantado en nuestro centro, comparándolo con la versión anterior.

**Métodos:** Estudio prospectivo en pacientes adultos consecutivos hospitalizados con neoplasia sólida o hematológica activa.

Durante el primer periodo (abril 2014-junio 2015) el sistema inicial de e-alertas permaneció vigente; en el segundo periodo (julio 2015-diciembre 2016) se activó la nueva versión, de carácter multiventana, que interrogaba sobre el motivo para no prescribir profilaxis. La estratificación del riesgo de TEV se realizó mediante la escala PRETEMED. Se evaluó la incidencia de TEV, hemorragia mayor y mortalidad durante la hospitalización y 30 días tras el alta.

**Resultados:** Entre abril de 2014 y diciembre de 2016 se incluyeron 1072 pacientes, 681 en el primer periodo y 391 en el segundo (Tabla I). La e-alerta v2.0 se asoció con un ligero aumento de la prescripción de profilaxis con HBPM (65,6% vs. 71,1%;  $p = 0,06$ ), sin observarse diferencias en la incidencia de TEV (2,7% vs. 3,1%;  $p = 0,69$ ), ni de hemorragias mayores durante el seguimiento (3,3% vs. 3,9%;  $p = 0,61$ ). Por el contrario, la mortalidad fue superior en el segundo periodo (11,3% vs. 16,2%;  $p = 0,02$ ), en relación con mayor frecuencia de estadios avanzados y estancia media. Destaca que el 80% de los de pacientes que desarrollaron un TEV en el seguimiento había recibido adecuada tromboprofilaxis durante la hospitalización. No se encontró una correlación significativa entre ninguna variable clínica y el riesgo de TEV. Sin embargo, la puntuación en escala PRETEMED resultó predictora de mortalidad.



**Conclusión:** La e-alerta v.2.0 se asoció con un aumento de la utilización de tromboprolifaxis farmacológica durante la hospitalización en pacientes onco-hematológicos, pero no tuvo impacto en términos de reducción de TEV. Un porcentaje relevante de episodios trombóticos en esta población acontecen a pesar de una adecuada prescripción de HBPM. La escala PRE-

TEMED podría ser de utilidad como predictora de mortalidad a corto plazo.

*Trabajo parcialmente financiado por una beca para la investigación biomédica con bemiparina de Laboratorios Farmacéuticos ROVI y por una ayuda a proyectos de investigación del Instituto de Salud Carlos III y del FEDER (PI13/01029).*

**Tabla I. Características generales de los pacientes**

	Total	Grupo 1	Grupo 2	p
n	1072	681	391	
Edad	62,1 ± 13,3	61,9 ± 13,1	62,32 ± 13,62	n.s.
Sexo (V/M)	626/446 (58,4%)	405/276 (59,5%)	221/170 (56,5%)	n.s.
Estancia (días) ≥ 4 días	5 (1-140) 662 (61,8%)	4 (1-140) 388 (56,9%)	6 (1-101) 274 (70,4%)	< 0,0001
Tipo de cáncer:				
Pulmón	161 (15,01%)	96 (14,1%)	65 (16,6%)	
Colorrectal	177 (16,5%)	106 (15,6%)	71 (18,2%)	
G-I	96 (9%)	68 (10%)	28 (7,2%)	
Páncreas	77 (7,2%)	46 (6,8%)	31 (7,9%)	
Mama	42 (3,9%)	27 (4%)	15 (3,8%)	n.s.
Próstata	37 (3,5%)	25 (3,7%)	12 (3,1%)	
Nefro-urin	44 (4,1%)	32 (4,6%)	13 (3,3%)	
Ginecolog	80 (7,5%)	50 (7,3%)	30 (7,7%)	
Hematolog	217 (20,2%)	138 (20,2%)	79 (20,3%)	
Otros	141 (13,2%)	94 (13,7%)	47 (12,1%)	
Score riesgo ≥ 7 puntos	5 (3-13) 294 (27,4%)	5 (3-13) 178 (26,1%)	5 (3-13) 116 (29,7%)	n.s. n.s.
Enf. avanzada	585 (54,6%)	346 (50,8%)	239 (61,1%)	0,001
Tto. quimioterapia	880 (82,1%)	556 (81,6%)	324 (82,9%)	n.s.
Plaquetas ≤ 50.000/mm3	232 ± 129 63/1072 (5,9%)	236 ± 127 40/681 (5,9%)	223 ± 130 23/391 (5,9%)	n.s. n.s.
Leucocitos	8,3 ± 7,6	8,15 ± 7,95	8,61 ± 7,04	n.s.
Hemoglobina ≤ 10 g/dL	11,2 ± 2,1 277/1072 (25,8%)	11,3 ± 2,1 166/681 (24,4%)	11,1 ± 2,2 111/391 (28,4%)	n.s. n.s.

G-I: gastrointestinal; Nefro-urin: nefrouinario; Ginecolog: ginecológico; Hematolog: hematológico; Enf. avanzada: enfermedad avanzada; Tto. quimio: tratamiento quimioterápico; n.s: no significativo.

### CO-148 La $\alpha_2$ -macroglobulina ( $\alpha_2$ M) es un inhibidor fisiológico de la proteína C activada (APC) y un nivel reducido de APC: $\alpha_2$ M es un factor de riesgo independiente de tromboembolismo venoso

Martos L.<sup>1</sup>, Navarro S.<sup>1</sup>, Fernández-Pardo Á.<sup>1</sup>, Oto J.<sup>1</sup>, Bonanad S.<sup>1</sup>, Ferrando F.<sup>1</sup>, Cid A. R.<sup>1</sup>, Haya S.<sup>1</sup>, Gruber A.<sup>2</sup>, Griffin J. H.<sup>3</sup>, España F.<sup>1</sup>, Medina P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IIS La Fe - Hospital La Fe. Valencia, España. <sup>2</sup>Departamento de Ingeniería Biomédica. Oregon Health & Science University, Portland, OR. Estados Unidos. <sup>3</sup>Departamento de Medicina Experimental y Molecular. The Scripps Research Institute, La Jolla. Departamento de Medicina. University of California San Diego. Estados Unidos

**Introducción:** La proteína C activada (APC) forma complejos en plasma con el inhibidor de la proteína C (PCI), la  $\alpha_1$ -antitripsina ( $\alpha_1$ AT), y la  $\alpha_2$ -macroglobulina ( $\alpha_2$ M), aunque el papel de este último se desconoce por el momento. Mediante un ELISA desarrollado por nosotros para la cuantificación del complejo APC: $\alpha_2$ M, hemos investigado su contribución a la regulación de la APC y su posible asociación con el tromboembolismo venoso (TEV).

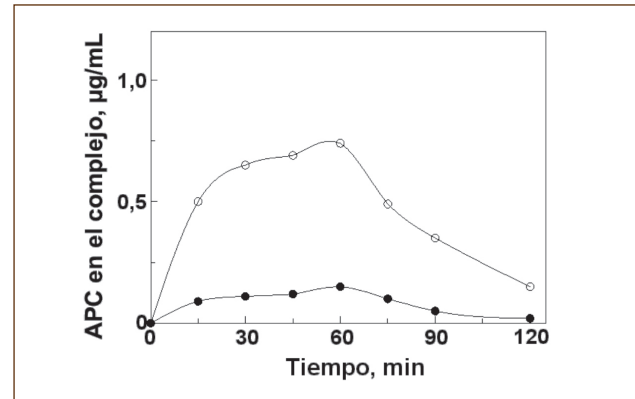
**Métodos:** Analizado la formación de complejos APC: $\alpha_2$ M, APC:PCI y APC: $\alpha_1$ AT en plasma de babuinos y humanos tras la infusión de diversas dosis de APC. Los babuinos fueron infundidos con 0,25 o 1 mg de APC/kg en 1 hora, y la sangre se recogió en citrato 0,13 M, benzamidina 0,3 M, antes, durante y después de la infusión. En humanos adultos sanos incluidos en un estudio fase I de administración i.v. de APC recombinante (rAPC), los complejos se cuantificaron en plasmas de 44 sujetos antes, durante y tras la infusión de 6 ó 24 h, utilizando tres dosis diferentes (12, 24 o 36  $\mu$ g/kg/h). Además, puesto que un nivel reducido de APC, en humanos, es un riesgo independiente de TEV, hemos medido los niveles de APC: $\alpha_2$ M en un estudio caso-control de TEV que incluía 121 pacientes con al menos un episodio de TEV en miembros inferiores y 119 sujetos sanos. En todos los casos, los resultados se expresan como concentración de APC en cada complejo APC: inhibidor.

**Resultados:** Tras la infusión de 0,25 mg APC/kg en 1 h en babuinos, el nivel de APC: $\alpha_2$ M fue de 0,18  $\mu$ g/mL, comparado con 1,4  $\mu$ g/mL de APC:PCI y 0,8  $\mu$ g/mL de APC: $\alpha_1$ AT. Tras la infusión de 1 mg APC/kg en 1 h, los niveles fueron 0,75  $\mu$ g/mL, 2,9  $\mu$ g/mL y 4,1  $\mu$ g/mL, respectivamente (Figura 1). En humanos, a todas las dosis empleadas,  $\alpha_1$ AT fue el principal inhibidor de la APC, seguido de  $\alpha_2$ M y de PCI. Al aumentar la dosis de APC, las concentraciones de cada uno de estos complejos aumentaron proporcionalmente (Figura 2). En el estudio caso-control de TEV, el valor de la mediana (rango intercuartil) de APC: $\alpha_2$ M fue menor en pacientes con TEV (0,7 ng/ml APC; 0,3-1,37) que en controles (1,3 ng/ml; 0,6-2,0) ( $P < 0,001$ ). Los individuos con niveles en el primer cuartil (0-0,6 ng/ml) tenían 4 veces más riesgo de TEV que los del cuarto cuartil ( $> 2,1$  ng/ml) (OR 4; 95% IC 2-8). Tras ajustar por edad, sexo, y presencia de defectos trombofílicos (déficit de proteínas C o S, o presencia de FV Leiden o protrombina nt20210A), los ORs no cambiaron significativamente (Tabla I).

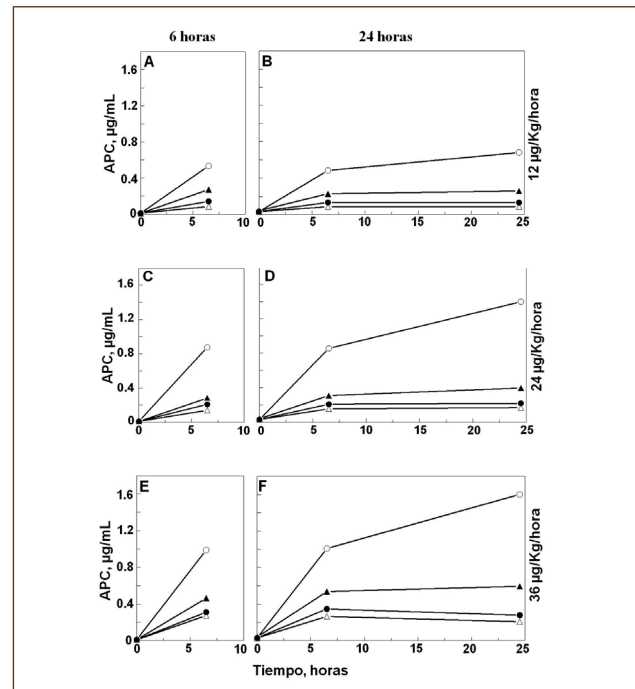
**Conclusiones:** Estos resultados demuestran la presencia de complejos APC: $\alpha_2$ M *in vivo*, tanto antes como tras la infusión de APC, indicando que la  $\alpha_2$ M es un inhibidor de la APC fisió-

lógicamente relevante. También demuestran que un bajo nivel de APC: $\alpha_2$ M está asociado con un mayor riesgo independiente de TEV.

ISCIII (PI12/00027, RD12/0042/0029, PI14/00512, PI14/00079, FI14/00269), FEDER una manera de hacer Europa, Generalitat Valenciana (PrometeoII/2015/017). SN es una investigadora del IIS La Fe. PM es una investigadora Miguel Servet (FIS-CP09/00065).



**Figura 1.** Cinética de formación de complejos de APC con  $\alpha_2$ M durante la infusión de APC en babuinos. 0,25 (●-●) o 1,0 (○-○) mg APC/kg en 1 h (30% como bolo inicial y el resto de forma continua) se infundió en dos babuinos en días separados cada dosis. Los datos se expresan como  $\mu$ g/ml de APC unida a  $\alpha_2$ M.



**Figura 2.** Cinética de formación de complejos de APC con  $\alpha_2$ M durante la infusión i.v. de APC en humanos. 44 voluntarios sanos fueron infundidos con rAPC (XIGRIS) en 2 periodos de infusión, 6 (A,C,E) y 24 h (B,D,F) separados al menos 6 días, con dosis de APC de 12 (A y B; n=12), 24 (C y D; n=18) y 36 (E y F; n=14)  $\mu$ g/kg/h. La sangre se extrajo a diferentes tiempos antes, durante y tras la infusión, y se midieron los niveles de APC ( $\Delta$ - $\Delta$ ) y de sus complejos con PCI (●-●),  $\alpha_1$ AT (○-○) y  $\alpha_2$ M ( $\blacktriangle$ - $\blacktriangle$ ).

**Tabla I. Odds ratios (ORs) (95% IC) de TEV por cuartiles de APC: $\alpha$ 2M**

Cuartiles (Q) (n = 121) n (%)	APC: 2 M Pacientes con TEV		Controles OR (95% CI)
	(n = 119) n (%)		Crudo Ajustado*
Q1 ( $\leq 0,6$ )	57 (47)		36 (30) 3,9 (1,7-8,8) 3,2 (1,3-7,9)
Q2 ( $>0,6 - \leq 1,3$ )	30 (25)		26 (22) 2,8 (1,2-6,8) 1,8 (0,7-4,9)
Q3 ( $> 1,3 - \leq 2,0$ )	23 (19)		30 (25) 1,9 (0,8-4,6) 1,6 (0,6-4,0)
Q4 ( $> 2,0$ )	11 (9)		27 (23) 1** 1**

\*Ajustado por edad, sexo, APC, y presencia de factor V Leiden o protrombina nt20210A. \*\*Grupo de referencia.

### CO-149 Un perfil de 7 miRNAs permite predecir el riesgo de TEV en pacientes con cáncer biliopancreático al diagnóstico

Oto J.<sup>1</sup>, Anders C. L.<sup>2</sup>, Plana E.<sup>1</sup>, Hervás D.<sup>3</sup>, Martos L.<sup>1</sup>, Solmoirago M. J.<sup>1</sup>, Elías C.<sup>1</sup>, Fernández-Pardo Á.<sup>1</sup>, España F.<sup>1</sup>, Navarro S.<sup>1</sup>, Kristensen S. R.<sup>4</sup>, Thorlacius-Ussing O.<sup>2</sup>, Medina P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascul. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España. <sup>2</sup>Departamento de Cirugía Gastrointestinal y Centro de Investigación del Cáncer. Aalborg University Hospital. Aalborg, Dinamarca. <sup>3</sup>Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España. <sup>4</sup>Departamento de Bioquímica y Departamento de Medicina Clínica. Aalborg University Hospital. Aalborg, Dinamarca

**Introducción:** El tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación frecuente en pacientes oncológicos, y causa una mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Por ello, son necesarios nuevos biomarcadores capaces de identificar los pacientes con cáncer con alto riesgo de TEV. Los microRNAs (miRNAs) son pequeñas moléculas de RNA que regulan la expresión proteica. Además, los miRNAs parecen regular la progresión del cáncer y el TEV. Por ello, el objetivo de nuestro estudio fue identificar un perfil de miRNAs que nos permita identificar los pacientes con cáncer biliopancreático con un alto riesgo de desarrollar TEV en el futuro.

**Métodos:** Reclutamos 125 pacientes con cáncer biliopancreático en un estudio prospectivo. Extraímos sangre en el momento del diagnóstico y cada 3 meses durante 2 años de seguimiento. Estudiamos la expresión de 179 miRNAs en el plasma de 5 pacientes que desarrollaron TEV y 5 que no lo hicieron, en el momento de inclusión y justo antes del evento trombótico, mediante el *Serum/Plasma Focus microRNA PCR Panel V4* (Exiqon). Con un modelo de regresión logística multivariable en R (v3.2.3) estimamos la capacidad predictiva de EP post-quirúrgico como el área bajo la curva ROC (AUC). Posteriormente, aumentamos el número de pacientes estudiados (N = 32) y validamos de nuevo el modelo predictivo.

**Resultados:** Hemos ajustado un modelo de regresión logística Elastic Net para la estimación del riesgo de TEV en pacientes con cáncer biliopancreático mediante la expresión de miRNAs en el momento de la inclusión. Este modelo incluye 7 miRNAs cuyo *fold-change* osciló entre 1.51 y 4.28. La AUC del modelo al aumen-

tar el número de pacientes fue de 0,95 (IC 95%:0,87-1;  $P < 0,001$ ). Además, comparando la expresión de los miRNAs a la inclusión y justo antes del TEV con el T-test para muestras pareadas, hemos identificado 7 miRNAs que podrían desencadenar el TEV. Hemos identificado las proteínas diana de estos miRNAs relacionadas con el cáncer y en TEV.

**Conclusiones:** Un perfil de 7 miRNAs nos permite estimar el riesgo de TEV en pacientes con cáncer biliopancreático al momento del diagnóstico. Esto permitiría seleccionar un grupo de pacientes de alto riesgo a los que realizar un seguimiento estrecho y personalizado, administrando una profilaxis más ajustada. Además, hemos identificado 7 miRNAs disregulados justo antes del TEV, que podrían dilucidar los mecanismos desencadenantes de TEV en pacientes con cáncer biliopancreático.

ISCIII-FEDER (PI12/00027, Red RIC RD12/0042/0029, PIE13/00046, PI14/00079, PI14/00512, FI14/00269, CPII15/00002), Generalitat Valenciana (PrometeoII/2015/017), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia y OBEL Family Foundation (26145).

### CO-150 Los NETs y/o los miRNAs pueden predecir el embolismo pulmonar incidental postquirúrgico temprano en pacientes con tumores intracraneales

Oto J.<sup>1</sup>, Plana E.<sup>1</sup>, Hervás D.<sup>2</sup>, Martos L.<sup>1</sup>, Fernández-Pardo Á.<sup>1</sup>, Solmoirago M. J.<sup>1</sup>, Elías C.<sup>1</sup>, España F.<sup>1</sup>, Navarro S.<sup>1</sup>, Artoni A.<sup>3</sup>, Bucciarelli P.<sup>3</sup>, Carrabba G.<sup>4</sup>, Merati G.<sup>4</sup>, Medina P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascul. y <sup>1</sup>Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España. <sup>2</sup>Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España. <sup>3</sup>Centro A. Bianchi Bonomi de Hemofilia y Trombosis y <sup>4</sup>Unidad de Neurocirugía. Fundación IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico. Milán, Italia

**Introducción:** Los tumores intracraneales aumentan el riesgo de trombosis, y pueden causar embolismo pulmonar (EP) incidental tras una cirugía. Es necesario encontrar nuevos biomarcadores para identificar pacientes con cáncer intracraneal con elevado riesgo trom-

bótico. Los *neutrophil extracellular traps* (NETs) son redes altamente protrombóticas liberadas por los neutrófilos tras su activación, compuestas por DNA, mieloperoxidasa (MPO), calprotectina y nucleosomas, entre otros elementos. Los microRNAs (miRNAs) son pequeñas moléculas de RNA no codificantes que regulan la expresión proteica y su expresión está alterada en diferentes patologías.

**Métodos:** Reclutamos prospectivamente y realizamos el seguimiento después de la cirugía a 10 pacientes con glioma y 10 pacientes con meningioma, todos ellos con un scan de perfusión pulmonar negativo al reclutamiento. Diagnosticamos objetivamente un EP en 5 pacientes de cada grupo dentro de los 7 días post-cirugía. En muestras de plasma recogidas antes de la cirugía, medimos marcadores de NETs (DNA, nucleosomas, MPO y calprotectina) y la expresión de 179 miRNAs con el *Serum/Plasma Focus microRNA PCR Panel V4* (Exiqon). Con un modelo de regresión logística multivariable en R (v3.2.3) estimamos la capacidad predictiva de EP post-quirúrgico como el área bajo la curva ROC (AUC).

**Resultados:** En pacientes con glioma, obtuvimos un buen modelo predictivo de EP postquirúrgico con DNA y MPO como variables predictoras (AUC = 0,88 [IC 95%: 0,63-1,00], AUC validada=0,77) y también con el nivel de expresión de 8 miRNAs con Elastic Net. En pacientes con meningioma, los marcadores de NETs no son predictores de EP, mientras que sí que lo es el perfil de expresión de 6 miRNAs.

**Conclusiones:** Antes de la cirugía, los marcadores de NETs (DNA y MPO) son buenos predictores del EP incidental postquirúrgico en pacientes con glioma. Por otro lado, también se puede predecir el EP con el perfil de expresión de 8 y 6 miRNAs en pacientes con glioma y meningioma, respectivamente. Esta información podría ser de gran utilidad para prevenir los eventos trombóticos en estos pacientes a través de una tromboprofilaxis personalizada.

ISCIII-FEDER (PI12/00027, Red RIC RD12/0042/0029, PIE13/00046, PI14/00079, PI14/00512, FI14/00269, CPII15/00002), Generalitat Valenciana (PrometeoII/2015/017), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia y GR-2011-02347854.

## CO-151 Posible valor predictivo de un perfil de microRNAs plasmáticos específicos de cardiopatía isquémica junto a factores de riesgo cardiovascular clásicos

Martos L.<sup>1</sup>, Fernández-Pardo Á.<sup>1</sup>, Hervás D.<sup>2</sup>, Panadero J.<sup>3</sup>, Ramón L. A.<sup>1</sup>, Oto J.<sup>1</sup>, Plana E.<sup>1</sup>, Rueda J.<sup>4</sup>, Zorio E.<sup>4</sup>, España F.<sup>1</sup>, Medina P.<sup>1</sup>, Navarro S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascul. <sup>2</sup>Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. <sup>3</sup>IIS La Fe. <sup>4</sup>Unidad de Genómica y <sup>5</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Introducción:** Los microRNAs (miRNAs) son pequeñas moléculas de RNA estables y detectables en plasma que tienen un papel fisiológico relevante regulando la expresión génica. Es por ello que se proponen como biomarcadores para las enfermedades cardiovasculares. Por ello, nos proponemos identificar y validar los miRNAs presentes en el plasma de pacientes con cardiopatía isquémica (CI) y desarrollar un algoritmo de predicción del riesgo.

**Métodos:** Seleccionamos muestras de plasma de individuos con CI en fase estable y de individuos sanos, pareados por edad y sexo. Registramos la presencia de los principales factores de riesgo cardiovascular clásicos: edad, dislipemia, diabetes o tabaquismo en el momento del evento, IMC y género. Aislamos el RNA total con el *miRNeasy Mini kit* (Qiagen) con modificaciones, y medimos la expresión de miRNAs utilizando la plataforma *GeneChip miRNA 4.0 Array* (Affymetrix) en 6 pacientes y 6 controles. Analizamos los resultados empleando el software *PARTEK Genomic Suite*, y seleccionamos 15 miRNAs diferencialmente expresados ( $P < 0,05$ ;  $fold-change > 1,5$ ) entre ambos grupos. Validamos los resultados mediante RT-qPCR (miRCURY LNA™ Universal RT microRNA PCR) en otra población de 30 pacientes con CI y 37 controles. Los resultados de RT-qPCR se analizaron con un modelo de regresión logística con penalización Elastic Net y se validó por *bootstrap* (R v3.3.1), estimando la capacidad predictiva de CI. Realizamos el análisis funcional de los miRNAs mediante análisis de enriquecimiento empleando el programa *Gene-Set*, que nos permite identificar los procesos biológicos, funciones moleculares y componentes celulares significativamente afectados.

**Resultados:** En una población independiente de pacientes con CI y controles, hemos observado que 6 de los 15 miRNA, con *fold-changes* entre -1,75 y 3,68, permiten diferenciar entre pacientes y controles. Empleando estos miRNA en un modelo predictivo, se consigue un área bajo la curva ROC (AUC) aparente de 0,81 [IC 95%: 0,70-0,92;  $P < 0,001$ ]. Si en este modelo añadimos los factores de riesgo cardiovascular clásicos, el mejor modelo predictivo se obtiene combinando 5 de los miRNA cuantificados, la dislipemia y el tabaquismo, con un AUC validada de 0,93 (N = 1000 repeticiones). El análisis funcional de los miRNAs seleccionados mostró que regulaban diferentes rutas biológicas ( $P < 0,05$ ): señalización NF-kappaB, localización y transporte de proteínas, respuesta inmune, biosíntesis de lípidos, respuesta a niveles de nutrientes, síntesis hepática, activación de zimógenos y apoptosis.

**Conclusiones:** Nuestro estudio demuestra que los miRNAs son potentes biomarcadores para la enfermedad cardiovascular, y se identifica un perfil de miRNAs característico de la CI, que se suma al riesgo que suponen los factores de riesgo cardiovasculares clásicos. Sería necesaria una validación en un estudio prospectivo de gran tamaño muestral, que confirmara su carácter predictivo.

ISCIII (PI12/00027, RD12/0042/0029, PI14/00512, PI14/00079, FI14/00269, CPII15/00002), FEDER una manera de hacer Europa, Generalitat Valenciana (PROMETEOII/2015/017), IIS La Fe (2012/0221, 2014/0421, 2014/0718, 2016/0820).

## Diátesis hemorrágica

### CO-152 Caracterización del inhibidor en la hemofilia adquirida y su influencia sobre el perfil de sangrado y la respuesta al tratamiento: Proyecto CIHA

Marco Vera P.<sup>1</sup>, Mingot Castellano M. E.<sup>2</sup>, Moret A.<sup>3</sup>, de Cos C.<sup>4</sup>, García Candel F.<sup>5</sup>, Garrido R.<sup>6</sup>, González Porras J.R.<sup>7</sup>, López Fernández M.F.<sup>8</sup>, Quintana L.<sup>9</sup>, Rodríguez González R.<sup>10</sup>



<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. <sup>2</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. <sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. <sup>4</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. <sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>6</sup>Hospital Puerto Real. Puerto Real, Cádiz. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. <sup>8</sup>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña. <sup>9</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. <sup>10</sup>Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid

**Introducción:** La hemofilia adquirida (HA) es una enfermedad originada por autoanticuerpos que inhiben a factores de la coagulación, especialmente al factor VIII (FVIII), e inducen episodios de sangrado que obligan a instaurar tratamiento hemostático e inmunosupresor para erradicar el inhibidor. La especificidad de los inhibidores varía entre pacientes. Presentamos un estudio piloto (Proyecto CIHA) que propone la hipótesis de que las características del inhibidor, en cuanto a cuál es el dominio del FVIII con el que interacciona, condicionan la evolución y la respuesta a los tratamientos hemostático e inmunosupresor en los pacientes con HA.

**Métodos:** Estudio prospectivo, descriptivo, observacional y no intervencionista. Entre septiembre de 2011 y septiembre de 2013 se reclutó a 16 pacientes diagnosticados de HA por inhibidores frente al FVIII, de los que se determinaron sus características epidemiológicas y clínicas. Para estudiar la asociación entre las especificidades de los inhibidores y la respuesta a las terapias hemostática e inmunosupresora, se recogieron muestras al diagnóstico y 14 días después, así como, si hubo remisión, 56 días tras la suspensión del tratamiento inmunosupresor. De fracasar este, al instaurarse la segunda línea de tratamiento se procedería de modo similar.

**Resultados:** Tres pacientes fallecieron a lo largo del estudio por complicaciones relacionadas con su patología de base, sin relación con los tratamientos hemostático o inmunosupresor. De acuerdo con la literatura, los inhibidores iban dirigidos sobre todo frente al dominio A2 (8; 50%) o frente a la cadena ligera (CL) (11; 69%). Dos (12%) reconocían al dominio A1. Es destacable el hecho de que en 5 casos (31%) los inhibidores reconocían a más de un dominio (3 a A2-CL; 1 a A1-A2-CL; 1 a A1-A2), a diferencia de lo descrito en la literatura. Independientemente de las características del inhibidor, todos los pacientes respondieron adecuadamente al tratamiento hemostático, principalmente factor VII activo o complejo protrombínico activado. El esquema de tratamiento inmunosupresor de primera línea (TIS1) más utilizado fue esteroides y ciclofosfamida, con el que 9 de los 16 pacientes (56%) entraron en remisión, mientras que el resto requirió un segundo TIS para conseguir la desaparición del inhibidor. El hallazgo más interesante del trabajo radica en que los inhibidores iban dirigidos frente a la CL en, únicamente, 4 de los 9 pacientes (44%) en remisión tras el TIS1, mientras que este hecho sucedía en la práctica totalidad (6 de 7; 86%) de los pacientes en los que el TIS1 fracasó. Además, en uno de estos se percibió un cambio en la especificidad del inhibidor, que pasó de interaccionar inicialmente con los dominios A1, A2 y la CL, a hacerlo únicamente con la CL a los 30 días del inicio del TIS1.

**Conclusiones:** El reconocimiento de más de un dominio por el inhibidor no es un hallazgo infrecuente en HA. Además, este estudio piloto sugiere que los inhibidores dirigidos frente a la CL

podrían inducir una peor respuesta al TIS. Este hecho podría ser relevante en la práctica clínica, lo que nos anima a llevar a cabo un estudio más amplio para verificar las observaciones descritas.

### CO-153 Diez años de experiencia con el protocolo terapéutico HA-HULP para pacientes con hemofilia adquirida

Fabra Urdiola M., Martín Salces M., Álvarez Román M. T., Rivas Pollmar I., Gutiérrez M., Butta N., Fernández I., Reguera J. L., de Soto T., Sánchez I., López M., Justo R., García S., Acuña P., Cebanu T., Monzón E., Lledó A., Martínez A., Jiménez Yuste V.

Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:** La hemofilia adquirida (HA) es un trastorno hemorrágico autoinmune muy infrecuente producido por el desarrollo de anticuerpos específicos que inhiben al factor VIII de la coagulación. Los pilares básicos en los que se fundamenta su tratamiento son, por un lado el control de los episodios hemorrágicos y por otro, la erradicación del inhibidor. Esta enfermedad presenta una elevada morbimortalidad, asociada no solo a la aparición de los episodios hemorrágicos sino también a la toxicidad secundaria al tratamiento inmunosupresor utilizado para la erradicación del inhibidor. El objetivo de nuestro trabajo es comparar la eficacia y toxicidad del esquema clásico de tratamiento para la HA y un nuevo protocolo (HA-HULP) utilizado en nuestro centro para la erradicación del inhibidor en este grupo de pacientes.

**Métodos:** Se analizan de manera retrospectiva 17 pacientes con HA que reciben tratamiento en nuestro hospital con prednisona (1-1.5 mg/kg/d) y ciclofosfamida (1-2 mg/kg/d) desde el año 1981 hasta el 2005. Estos resultados se comparan con 18 pacientes diagnosticados de HA desde el año 2006 hasta la actualidad que reciben tratamiento con un nuevo protocolo basado en la administración de prednisona (1 mg/kg/d), rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/semanal, 4 dosis), inmunoglobulinas (0.4 g/kg/d, 5 días) y concentrados de factor VIII con factor von Willebrand (50 UI/kg/12h, 7 días; 50 UI/kg/d, 7 días; 20 UI/kg/d hasta la erradicación del inhibidor). Definimos remisión completa cuando el inhibidor es indetectable (< 0.6 UB) y los niveles plasmáticos de factor VIII son superiores a 50 UI/dL.

**Resultados:** Con el protocolo clásico la tasa de respuesta completa de los pacientes fue de un 82% con una mediana de 3.5 meses para alcanzar la misma (rango 30 días-25 meses). 53% de los pacientes presentaron complicaciones asociadas al tratamiento inmunosupresor y 17% desarrollaron complicaciones trombóticas. La tasa de mortalidad global y relacionada con el inhibidor fue de un 29% y un 12% respectivamente. Un 68.8% de los pacientes que recibieron tratamiento según el esquema HA-HULP alcanzaron remisión completa. El tiempo en alcanzar esta respuesta fue significativamente menor que con el esquema clásico, con una mediana de un mes (rango 25-35 días) (p < 0.001). 16% de los pacientes presentaron complicaciones infecciosas y ningún paciente desarrolló eventos trombóticos. La tasa de mortalidad global fue de un 38.8%, siendo el proceso neoplásico de base la causa principal de mortalidad. El número de episodios hemorrágicos fue significati-

vamente inferior que en la cohorte antigua, requiriendo tratamiento hemostático con agentes bypass en un 50% de estos episodios. Ningún paciente falleció como consecuencia de complicaciones hemorrágicas. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global de ambas cohortes. En las dos series los factores pronósticos principales fueron la enfermedad asociada a la HA, el estado de remisión completa del inhibidor y la edad del paciente.

**Conclusiones:** El protocolo HA-HULP permite en los pacientes con HA alcanzar en menor tiempo remisión completa con una tasa de respuesta global similar al tratamiento clásico. Además los pacientes presentan menos complicaciones infecciosas y trombóticas. Por otro lado reduce el número de episodios hemorrágicos disminuyendo así la tasa de mortalidad relacionada con el sangrado y el consumo de agentes *bypass*.

### CO-154 Desarrollo de un panel de secuenciación para el estudio de esplenomegalias y/o trombocitopenias

García Seisdedos D.<sup>1</sup>, Muñoz Martín G.<sup>1</sup>, Sánchez Herranz A.<sup>1</sup>, López González S.<sup>2</sup>, Page I.<sup>1</sup>, López Jiménez J.<sup>2</sup>, Vallés A.<sup>2</sup>, Piris M.<sup>2</sup>, del Castillo F. J.<sup>3</sup>, Villarrubia Espinosa J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Genómica Traslacional, <sup>2</sup>Servicio de Hematología y <sup>3</sup>Servicio de Genética. Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria. Madrid

**Introducción:** En la práctica clínica existen abundantes casos de pacientes con trombopenias o esplenomegalias (TE) de etiologías no filiadas. Dada la gran cantidad de enfermedades con este fenotipo, el tratamiento eficaz de las mismas puede verse retrasado hasta encontrar un diagnóstico. El desarrollo de un panel de genes de secuenciación masiva, permite abordar este estudio de manera rápida y efectiva en términos de coste por muestra.

**Objetivo:** Diseñar y validar un panel de genes relacionados con TE, haciendo especial hincapié en las enfermedades de depósito lisosomal, utilizando la técnica de la secuenciación masiva para el diagnóstico rápido de estas enfermedades.

**Métodos:** El diseño del panel se realizó con el software Sure-Design para cubrir 75 genes relacionados con enfermedades que cursan con TE. Las regiones que incluye el panel son: los exones de cada gen, 25pb de regiones intrónicas adyacentes a los exones y otras regiones genómicas con variantes patogénicas encontradas en las bases de datos ClinVar y COSMIC. El tamaño total del panel es de 341kb. Para la generación de genotecas se utilizó el método de captura de SureSelect QXT (Agilent) partiendo de 50ng de ADN genómico obtenido de sangre periférica. La secuenciación se llevó a cabo en un secuenciador MiSeq (Illumina). Los resultados obtenidos fueron alineados frente al genoma de referencia humano (hg19) utilizando el alineador NOVOALIGN. La detección de variantes fue realizada con GATK. El filtrado de las variantes detectadas fue realizado utilizando Ingenuity Variant Analysis (Qiagen). Para el proceso de validación se utilizaron tres muestras control del CEPH 1463, cuatro muestras de pacientes ya diagnosticadas genéticamente (muestras ciegas). Una vez validado, el panel se utilizó para realizar el análisis genético de 20 pacientes con TE no filiada.

Tabla I. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de los controles

Muestra	Sensibilidad	Especificidad	VVP
NA12878	100%	>99,99%	97%
NA12891	100%	>99,99%	97%
NA12892	100%	>99,99%	96%

**Resultados:** La validación del panel con el trío CEPH 1463, dio como resultado valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) de 100%, 99,99% y 97% de media respectivamente (Tabla I), detectando una media de 251 variantes por individuo.

Además, se detectaron el 100% de las variantes causantes de la enfermedad en las muestras ciegas. Entre las muestras de pacientes con ET sin diagnosticar, detectamos los siguientes casos: 1) eliptocitosis tipo 2 de herencia dominante (p.Ile24Thr del gen *SPTA1*); 2) Sanfilippo tipo A en heterocigosis compuesta

Tabla II. Variantes patogénicas encontradas en las muestras analizadas

Diseño	N	Gen	Genotipo	Tipo de mutación	Mutación	Enfermedad
Validación	C1	GBA	Heterocigoto compuesto	Missense /Frameshift	p.Asn409Ser /p.Lys237Argfs*17	Gaucher tipo I
	C2	GBA	Heterocigoto compuesto	Missense	p.Asn409Ser /p.Leu483Pro	Gaucher tipo I
	C3	SMPD1	Heterocigoto	Missense /Delección	p.Tyr468Ser /p.Arg610del	Niemann-Pick tipo B
	C4	KIT	Fracción alélica: 2%	Missense	p.Asp2447Val	Mastocitosis

(Continúa en la página siguiente)



**Tabla II. Variantes patogénicas encontradas en las muestras analizadas**

Diseño	N	Gen	Genotipo	Tipo de mutación	Mutación	Enfermedad
Diagnóstico	P1	SPTA1	Heterocigoto	Missense	p.Ile24Thr	Eliptocitosis tipo 2
	P2	SGSH	Heterocigoto compuesto	Frameshift /Missense	p.Leu343Profs*159 /p.Leu236Pro	Sanfilippo tipo A
	P3	NAGLU	Homocigoto	Frameshift	p.Glu25Glyfs*175	Sanfilippo tipo B
	P4	SLC4A1	Homocigoto	Missense	p.Thr686Met	Esferocitosis tipo IV
	P5	SMPD1	Homocigoto	Delección	p.Arg610del	Niemann-Pick tipo B
	P6	GBA	Heterocigoto compuesto	Missense	p.Asn409Ser /p.Leu483Pro	Gaucher tipo I
		G6PD	Hemizigoto	Nonsense	p.Arg24*	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa
P7	APOE	Heterocigoto	Delección	p.Leu167del	Hipercolesterolemia familiar dominante	

(p.Leu343Profs\*159 y p.Leu236Pro del gen *SGSH*); 3) Sanfilippo tipo B en homocigosis (p.Glu25Glyfs\*175 del gen *NAGLU*); 4) esferocitosis tipo IV (p.Thr686Met del gen *SLC4A1*); 5) Niemann-Pick tipo B en homocigosis (p.Arg610del del gen *SMPD1*); 6) Gaucher tipo I en heterocigosis compuesta (p.Asn409Ser y p.Leu486Pro del gen *GBA*) y deficiencia de glucosa-6 deshidrogenasa (p.Arg24\*); y 7) hipercolesterolemia familiar de herencia autosómica dominante (p.Leu167del en el gen *APOE*) (Tabla II).

**Conclusiones:** El desarrollo de este panel de ultrasecuenciación, ha conducido a un diagnóstico rápido (15-20 días) de los pacientes con trombopenias o esplenomegalias de etiologías no filiadas.

*Financiación:* Trabajo financiado por Genzyme Sanofi S.L.

## CO-155 Caracterización funcional y molecular de trastornos plaquetarios congénitos: experiencia de un Proyecto Multicéntrico en la Península Ibérica

Palma-Barqueros V.<sup>1</sup>, Bastida J. M.<sup>2</sup>, Sevivas T.<sup>3</sup>, Benito R.<sup>4</sup>, López-Fernández M.F.<sup>5</sup>, Cid A.<sup>6</sup>, Fernandez-Mosteirin N.<sup>7</sup>, Rodríguez-Alén A.<sup>8</sup>, Mota-Pérez N.<sup>1</sup>, Bermejo N.<sup>9</sup>, Velasco F.<sup>10</sup>, Lozano M.<sup>11</sup>, Arribalzaga K.<sup>12</sup>, Sierra C.<sup>13</sup>, Fuster J. L.<sup>14</sup>, Roselló E.<sup>15</sup>, Padilla J.<sup>15</sup>, Sánchez-Guiu I.<sup>1</sup>, Candel F.<sup>1</sup>, González-Manchón C.<sup>16</sup>, Vicente V.<sup>17</sup>, Hernández-Rivas J. M.<sup>18</sup>, González-Porras J. R.<sup>2</sup>, Lozano M. L.<sup>19</sup>, Rivera J.<sup>19</sup>; en representación del Grupo de Trabajo de Patología Hemorrágica de la las SETH

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. <sup>2</sup>Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Salamanca. <sup>3</sup>Servicio de Inmunoterapia, Sangre y Medicina Transfusional. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. EPE, Coimbra, Portugal. <sup>4</sup>IBSAL, IBMCC, CIC. Universidad de Salamanca-CSIC. Salamanca. <sup>5</sup>Servicio de

Hematología y Oncología Pediátrica. Complejo Hospitalario. Santiago de Compostela, A Coruña. <sup>6</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. <sup>7</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>8</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo. <sup>9</sup>Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario San Pedro Alcántara. Cáceres. <sup>10</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Hospital Universitario. Córdoba. <sup>11</sup>Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínico. Barcelona. <sup>12</sup>Servicio de Hematología. Hospital Fundación de Alcorcón. Alcorcón, Madrid. <sup>13</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia. <sup>14</sup>Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>15</sup>Servicio de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. <sup>16</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>17</sup>Departamento de Medicina Celular y Molecular. Centro de Investigaciones Biológicas (C.S.I.C.). Madrid. <sup>18</sup>Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Salamanca. <sup>19</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia

**Introducción:** Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) son enfermedades raras causadas por alteraciones genéticas que afectan la formación y/o función de las plaquetas. Su diagnóstico es difícil por su heterogeneidad clínica, la baja sensibilidad y especificidad de las pruebas de función plaquetaria, la diversidad de genes candidatos, y el acceso limitado a centros especializados en estas patologías. Nuestro objetivo ha sido facilitar este diagnóstico especializado de TPC en nuestro entorno geográfico, poniendo en marcha el proyecto multicéntrico denominado "Caracterización funcional y molecular de pacientes con TPC", bajo la cobertura científica del Grupo de Trabajo de Patología Hemorrágica de la Sociedad Española de Trombosis y Hemorrágica.

**Métodos:** A lo largo de 8 años hemos incluido en el estudio a 151 pacientes, de 127 familias no-relacionadas, remitidos de diferentes hospitales de la Península (35% hombres). Ochenta

casos tenían diagnóstico de trombocitopenia y 71 sospecha de trombocitopatía. Se revisó el historial clínico, y re-evaluamos el sangrado usando la escala ISTH-BAT (mediana 5 [1-25]). El fenotipo plaquetario se valoró de forma centralizada, en muestras de sangre frescas o enviadas (18-24h) desde el hospital de origen. Siempre estudiamos en paralelo al menos un voluntario sano. La valoración de este fenotipo, variable según cada caso, pudo incluir: hemograma; PFA-100; agregación plaquetaria; expresión de glicoproteínas (GP), activación y secreción de gránulos por citometría de flujo (CF), captación-liberación de <sup>14</sup>C-serotonina; *immunoblotting* de proteínas; microscopía electrónica, e inmunofluorescencia. Para la caracterización molecular, el ADN de los pacientes fue analizado exclusivamente por secuenciación de Sanger de genes candidatos (40 casos), secuenciación de alto rendimiento (HTS) con un panel de genes (*Lozano ML. Blood 2016*, o panel ampliado) (104 casos), o secuenciación del exoma completo (WES) (7 casos).

**Resultados:** La clínica del paciente y el estudio de fenotipo plaquetario fueron concordantes con la sospecha de TPC en el 95%

de los casos. Globalmente, el estudio molecular identificó una alteración molecular posiblemente responsable del TPC en el 85% de los enfermos. La secuenciación de Sanger, como primera opción, de los genes candidatos seleccionados en base al fenotipo del enfermo, tuvo éxito en todos los casos excepto en uno. Con el uso de HTS como primera aproximación de estudio molecular (panel de genes o exoma), identificamos variantes genéticas probablemente responsables de la enfermedad en un 70% de los casos. Esta sensibilidad llegó al 90% en el subgrupo de pacientes cuyas características clínicas y fenotipo plaquetario, sugerían un tipo de TPC concreto. La *figura 1* muestra los diagnósticos alcanzados en esta cohorte de pacientes.

**Conclusión:** Este proyecto multicéntrico ha reunido y caracterizado funcional y molecularmente la mayor casuística de TPC en la Península Ibérica, y ha facilitado notablemente el diagnóstico de estas enfermedades en nuestro ámbito geográfico. El análisis molecular ha identificado variantes patogénicas que justifican la presentación clínica y funcional en un elevado número de casos. La HTS se posiciona como técnica de gran utilidad en la primera línea del diagnóstico molecular de TPC.

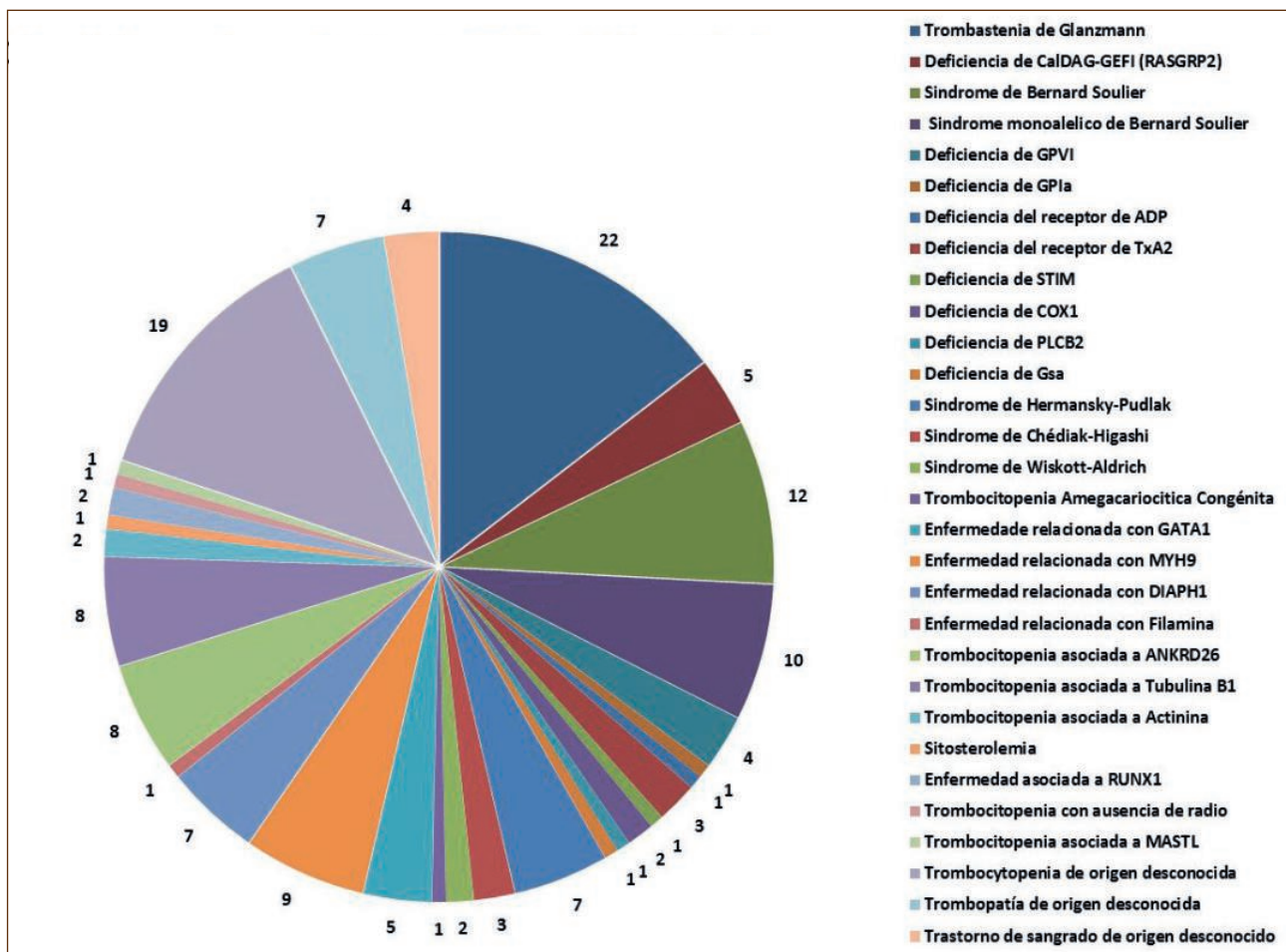


Figura 1. Diagnósticos en los pacientes con TPC (n = 151) estudiados en el Proyecto Multicéntrico de la Península Ibérica.

## CO-156 Protocolo de optimización de plaquetas prequirúrgico en pacientes con cirrosis hepática en nuestro centro

Pastor I., Morello D., Gómez M., Solano C., Goterris R.

Hospital Clínico. Valencia

**Introducción:** El porcentaje de trombopenia en la cirrosis hepática (CH) se estima entre un 30 y un 64%. La cifra de plaquetas suele ser superior a  $30 \times 10^9/L$  por lo que no requiere tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, puede ser necesario instaurar tratamiento en aquellos pacientes que vayan a someterse a intervenciones quirúrgicas. Por ello, en nuestro centro se ha elaborado un protocolo de optimización de la cifra de plaquetas prequirúrgico en pacientes con CH, que consiste en iniciar tratamiento 3 semanas antes de la cirugía con la menor dosis necesaria de agonistas de la trombopoyetina (Romiplostin®) para alcanzar un nivel óptimo de plaquetas para la cirugía.

**Objetivos:** Analizar el protocolo de optimización de plaquetas en pacientes con CH mediante agonistas de la trombopoyetina en nuestro centro.

**Material y métodos:** Entre enero/15 y febrero/17 se han incluido un total de 19 pacientes diagnosticados de CH. La etiología de la CH fue: VHC (n = 10), alcohólica (n = 7), autoinmune (n = 1) y VHB (n = 1). El 74% de los pacientes fueron varones (n = 14) y el 26% mujeres (n = 5), con una mediana de edad de 66 años (48-82). Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Romiplostin® y fueron valorados semanalmente.

**Resultados:** El tipo de cirugía fue: pared abdominal (n = 8), cirugía ortopédica mayor (n = 4), intervención invasiva hepática por hepatocarcinoma (n = 2), segmentectomía hepática por hepatocarcinoma (n = 1), aneurisma de aorta abdominal (n = 1), vitrectomía (n = 1), tumorectomía mamaria (n = 1) y cirugía cavidad oral (n = 1). La mediana de plaquetas al inicio del tratamiento fue de  $55 \times 10^9/L$  ( $31-90 \times 10^9/L$ ) (el 37% tenían menos de  $50 \times 10^9/L$ ). La mediana de días de tratamiento fue de 21 (7-45 días), con una dosis de 2 mcg/kg en el 58%, 3 mcg/kg en el 32% y 4 mcg/kg en el 10%. El 83% recibieron entre 1 y 4 dosis de Romiplostin®. La mediana de plaquetas el día de la intervención fue de  $123 \times 10^9/L$  ( $70-221 \times 10^9/L$ ) sin precisar transfusión de plaquetas en ningún caso ni antes ni durante la cirugía. Únicamente precisaron transfusión de concentrado de hemáties dos pacientes, uno intervenido de segmentectomía hepática (Hb 9,7 g/dL; Pla<sub>q</sub>  $129 \times 10^9/L$ ) y otro intervenido de prótesis de hombro (Hb 7,6 g/dL; Pla<sub>q</sub>  $220 \times 10^9/L$ ) y no se documentaron complicaciones hemorrágicas en ningún otro paciente. Durante la evolución posterior presentaron trombosis portal un 10,5% de pacientes, en ningún caso se documentó durante el tratamiento (el porcentaje de trombosis portal en pacientes con CH es entre 10-25%)

**Conclusiones:** Con la instauración del protocolo de optimización de plaquetas se ha mejorado la trombopenia en los pacientes con CH. La tasa de complicaciones hemorrágicas ha sido baja y se ha evitado la transfusión de plaquetas y concentrados de hemáties perioperatorios. No se ha objetivado un aumento en el porcentaje de trombosis añadido al que existe en este tipo de pacientes.

## CO-157 Proyecto DELPHI: pautas sobre el manejo de pacientes con PTI en la práctica clínica diaria. Grupo Español de PTI (GEPTI)

Mingot Castellano M. E.<sup>1</sup>, González Porras J. R.<sup>2</sup>, Álvarez Román M. T.<sup>3</sup>, González López T.<sup>4</sup>, Guinéa de Castro J.<sup>5</sup>, Fernández Fuentes F.<sup>6</sup>, Jarque Ramos I.<sup>7</sup>, López Fernández M. F.<sup>8</sup>, Lozano Almela M. L.<sup>9</sup>, Sánchez González B.<sup>10</sup>, Valcarcel Ferreiras D.<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. <sup>3</sup>Hospital Universitario de La Paz. Madrid. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Burgos. Burgos. <sup>5</sup>Hospital Universitario de Araba. Vitoria. <sup>6</sup>Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. <sup>7</sup>Hospital Universitario i Politècnic La Fe. Valencia. <sup>8</sup>Hospital Universitario A Coruña. A Coruña. <sup>9</sup>Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. <sup>10</sup>Hospital del Mar. Barcelona. <sup>11</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Introducción:** El manejo de los pacientes con trombocitopenia inmune (PTI) en la práctica clínica diaria resulta complejo, y varía entre centros.

**Objetivo:** Determinar qué factores influyen en el inicio y elección de tratamientos.

**Métodos:** Se envió un cuestionario de 84 preguntas sobre el manejo de la PTI desarrollado por un comité de especialistas en la patología a 129 hematólogos miembros del grupo español de PTI (GEPTI), con cuatro respuestas posibles según la frecuencia con la que cada acción se debe tomar en la práctica clínica.

**Resultados:** 39 participantes completaron el cuestionario, un 30% del total. Recomendaron iniciar siempre un estudio de la trombocitopenia a partir de cifras de plaquetas (CP) mantenidas inferiores a  $100 \times 10^9/L$ , y descartaron un aspirado de médula ósea o estudio del *Helicobacter pylori* salvo en casos específicos. El criterio principal para iniciar tratamiento fue la clínica de sangrado o CP inferior a  $20 \times 10^9/L$ . Para ingresar un paciente, fue un sangrado grave o de mucosas (97% de los participantes). Se prefirió como segunda línea de tratamiento los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TRAs) frente a la esplenectomía, con dosis mínimas tras una respuesta duradera y buscando la suspensión tras alcanzar una CP mantenida mayor de  $100 \times 10^9/L$  (77% de los participantes). Tras una esplenectomía, recomendaron profilaxis tromboembólica durante 2 a 4 semanas mientras se mantengan CP seguras. En pacientes sin respuesta a esteroides o corticodependientes usarían TRAs, y en pacientes multirrefractarios favorecieron combinar TRAs con un inmunosupresor. En pacientes embarazadas se antepuso el uso de esteroides al de inmunoglobulinas. Consideraron una CP mínima de  $80 \times 10^9/L$  para realizar una anestesia epidural y un parto vaginal, y de  $50 \times 10^9/L$  para una cesárea. En pacientes con una CP menor se consideró imprescindible realizar un estudio para descartar la PTI. En caso de hemorragias graves o riesgo vital se consideró indispensable la transfusión de plaquetas. Los expertos fijaron una CP mínimo de  $50 \times 10^9/L$  para terapias antiagregantes y anticoagulantes, y de  $30 \times 10^9/L$  para una cirugía de riesgo hemorrágico bajo (88% y 73% de los participantes respectivamente). En las trombocitopenias inmunes secundarias, el manejo de la trombopenia se considera igual que en la PTI, asociando el tratamiento de la enfermedad de base.

**Conclusiones:** Pese a que el manejo de pacientes con PTI continúa resultando controvertido, el presente proyecto nos permite

definir algunas pautas y criterios comunes en la práctica clínica diaria.

*Sopte financiero: Este estudio ha sido financiado por Novartis Farmacéutica S.A.*

**CO-158 Cinco nuevos casos de síndrome de Hermansky-Pudlak: identificación de nuevas variantes genéticas en los genes HPS4 y HPS3 responsables de complicaciones graves**

**Bastida J. M.<sup>1</sup>, González-Porras J. R.<sup>1</sup>, Lozano M. L.<sup>2</sup>, Benito R.<sup>3</sup>, Bermejo N.<sup>4</sup>, Karkukak M.<sup>5</sup>, Trapero M.<sup>6</sup>, Janusz K.<sup>3</sup>, Yucel Y.<sup>5</sup>, Hernández-Sánchez J. M.<sup>3</sup>, Riesco S.<sup>1</sup>, Hortal A.<sup>7</sup>, Palma-Barqueros V.<sup>2</sup>, López-Parra M.<sup>1</sup>, Vicente V.<sup>2</sup>, Hernández-Rivas J. M.<sup>1</sup>, Rivera J.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Salamanca. <sup>2</sup>Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. <sup>3</sup>IBSAL, IBMCC, CIC. Universidad de Salamanca-CSIC. Salamanca. <sup>4</sup>Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. <sup>5</sup>Sakarya University Training and Research Hospital. <sup>6</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid. <sup>7</sup>Complejo Asistencial de Zamora. Zamora

**Introducción:** El síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP) es un trastorno plaquetario hereditario (TPH) que se caracteriza por la presencia de diátesis hemorrágica, albinismo mucocutáneo y otras complicaciones (neurológicas, pulmonares, gastrointestinales, entre otras). La gran heterogeneidad clínica y el gran número de genes candidatos (9 genes y más de 118 exones) supone una dificultad para la caracterización molecular y, por tanto, para la confirmación diagnóstica definitiva. El objetivo de nuestro estudio fue establecer el diagnóstico

molecular mediante secuenciación masiva (HTS) en 5 casos con sospecha de SHP y establecer la correlación genotipo-fenotipo.

**Métodos:** En el estudio se han incluido 5 pacientes con albinismo mucocutáneo y sangrado procedentes de 3 familias no relacionadas (2 españolas, 1 turca). La clínica hemorrágica se evaluó con el ISTH-BAT. La función plaquetaria fue estudiada (solo en pacientes españoles) mediante agregación plaquetaria por transmisión de luz (LTA), citometría de flujo (CMF) para la expresión de glucoproteínas de membrana y gránulos, liberación de <sup>14</sup>C-serotonina, y microscopía electrónica (ME). La caracterización molecular se llevó cabo mediante el análisis de un panel de 71 genes relacionados con los TPH por HTS.

**Resultados:** Las características clínicas y de laboratorio se describen en la **tabla I**. La LTA, CMF y ME realizada en os pacientes españoles (P1,P2,P5) mostraron una alteración en la agregación plaquetaria para agonistas débiles y disminución de los gránulos densos. El análisis genético por HTS mostró 3 variantes diferentes: a) c.2054delC (p.Pro685Leu fs\*17) en el gen *Hermansky-Pudlak syndrome 4 (HPS4)* en la familia 1 (F1). Esta variante había sido descrita en una paciente asiática con fibrosis pulmonar, sin embargo, en F1, la P1 tenía sangrado gastrointestinal (GI) grave y una enfermedad de Crohn. b) c.272T > C (p.Leu91Pro) en el gen *HPS4* en la familia turca, en 2 hermanas (F2): P3 requirió una colectomía por un sangrado GI grave y su hermana desarrolló fibrosis pulmonar (P4). El último paciente (P5) tenía antecedentes de sangrado GI leve y se identificó una nueva variante en el gen *HPS3* (c.2464C > T, p.Arg822\*).

**Conclusiones:** La secuenciación masiva mediante paneles de genes permite la confirmación diagnóstica del SHP e investigar la correlación fenotipo/genotipo. La nueva variante p.Leu91Pro en *HPS4* se asocia con un fenotipo clínico grave.

*Estudio financiado por Gerencia Regional de Salud [GRS 1370/A/16]; ISCIII & Feder (PII4/01956 Fundación Séneca (19873/GERM/15) y Grupo Trabajo Patología Hemorrágica-SETH.*

Familia	Paciente	Clínica hemorrágica	Otras manifestaciones clínicas	ISTH-BAT	Agregación plaquetaria (LTA)	Citometría de flujo	Liberación <sup>14</sup> C Serotonina	Microscopía electrónica	Diagnóstico molecular
1	P1: 13 años, mujer P2: 16 años, mujer No consanguinidad	P1 + P2: epistaxis, equimosis, metrorragia P1: GI y tras cirugía	P1 + P2: albinismo óculo- cutáneos (OC) P1: enfermedad de Crohn	P1: 11 P2: 3	Alterada con ADP (5 µM), epinefrina (5 µM) y ristocetina (1,2 mg/mL)	P1 + P2: liberación CD63 inducida con TRAP: 10% P1-P2 + vs. 65% en control sano	Reducción 25%	Ausencia gránulos densos	HPS4 C.2054del (p.Pro685Leufs*17)
2	P3: 40 años, mujer P4: 48 años, mujer Consanguinidad	P3 + P4: hematomas yt epistaxis P3: GI	P1 + P2: albinismo OC y nistagmus P3: colectomía P4: fibrosis pulmonar bilateral	P3: 7 P4: 6	-	-	-	-	HPS4 c.272T > C p.Leu91Pro
3	P5: 25 años, varón No consanguinidad	Epistaxis, equimosis y GI	Albinismo OC y estrabismo Angiodisplasias	P5: 5	Alterada levemente con epinefrina (5 µM) y ristocetina (1,2 mg/mL)	Liberación CD63 inducida con TRAP: 1% P5 vs. 60% en control sano	Reducción 75%	Reducción gránulos densos	HPS3 c.2464C > T (p.Arg822X)



### CO-159 Identificación de 2 nuevas variantes genéticas en el gen ABCG5 relacionadas con macrotrombocitopenia, estomatocitosis y xantelasmas. Primer caso de sitosterolemia en una familia española

Bastida J. M.<sup>1</sup>, Benito R.<sup>2</sup>, Janusz K.<sup>2</sup>, Díez-Campelo M.<sup>1</sup>, Hernández-Sánchez J. M.<sup>2</sup>, Marcellini S.<sup>3</sup>, Girós M.<sup>4</sup>, Lozano M. L.<sup>5</sup>, Hortal A.<sup>6</sup>, Rivera J.<sup>5</sup>, Hernández-Rivas J. M.<sup>1</sup>, González-Porras J. R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL-USAL. Salamanca. <sup>2</sup>IBSAL, IBMCC, CIC. Universidad de Salamanca-CSIC. Salamanca. <sup>3</sup>Hospital General de Segovia. Segovia. <sup>4</sup>Centre de Diagnòstic Biomèdic (CBD). Hospital Clínic. Barcelona. <sup>5</sup>Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arixaca. Murcia. <sup>6</sup>Complejo Asistencial de Zamora. Zamora

**Introducción:** La sitosterolemia (STSL) es un trastorno hereditario recesivo caracterizado por el incremento de esteroides en plasma (EP) y causado por alteraciones moleculares en los genes *ABCG5* y *ABCG8* que codifican proteínas transportadoras de esteroides. Las manifestaciones clínicas más comunes son los xantomas tendinosos y las complicaciones cardiovasculares, por lo que puede confundirse con la hipercolesterolemia familiar (HF). En raras ocasiones se asocian alteraciones hematológicas como anemia hemolítica, ferropénica o trombocitopenia. El objetivo de nuestro estudio fue la caracterización clínica, de laboratorio y molecular del primer caso de sitosterolemia en una familia española.

**Métodos:** Se ha estudiado a una mujer de 46 años diagnosticada de HF que presentaba macrotrombocitopenia moderada de larga evolución. Sus principales antecedentes eran varios episodios de artralgias y artritis, cirugías palpebrales por xantelasmas de repetición y hematomas ante mínimos traumatismos. La clínica hemorrágica se evaluó con el ISTH-BAT y para el estudio de la trombocitopenia se realizaron las siguientes pruebas: frotis de sangre periférica (SP), agregación plaquetaria por transmisión de luz

(LTA) y citometría de flujo (CMF) para valorar las glucoproteínas (GP) de los complejos GPIb-V-IX y GPIIb/IIIa. La caracterización molecular se llevó cabo mediante el análisis de un panel de 71 genes por secuenciación masiva (HTS). La cuantificación de EP en plasma se realizó mediante HPLC.

**Resultados:** La evaluación de la clínica hemorrágica con el ISTH-BAT reveló la ausencia de sangrado relevante. Los parámetros analíticos fueron: Hb, 13.3 g/dL; reticulocitos, 2%; plaquetas, 69.8x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>. El tamaño plaquetario fue 15.5 fL. En el frotis de SP se observaron un 22% de estomatocitos y plaquetas gigantes. El test Coombs directo fue negativo y no había parámetros de hemólisis. Ante la sospecha de STSL se realizó el análisis de 71 genes relacionados con los trastornos plaquetarios hereditarios mediante HTS identificando 2 nuevas variantes genéticas en el gen *ABCG5*: c.914C > G (p.T305R) que afecta al exón 7 y c.1890delT (p.F630L fs8X) del exón 13. Estos hallazgos genéticos se correlacionaron con niveles aumentados en plasma de esteroides: sitosterol, campesterol and β-colestanol, 498.6 μmol/L (rango normal o RN < 10 μmol/L), 169.6 μmol/L (RN < 3 μmol/L), 30.7 μmol/L (RN: 2.2-12.6 μmol/L), respectivamente. Tras confirmar el diagnóstico el paciente ha iniciado tratamiento con el inhibidor selectivo de absorción de colesterol (Ezetimibe). Este tratamiento permite mejorar la cifra de plaquetas en ratones *ABCG5*-knockout, pero estos hallazgos no han sido encontrados consistentemente en humanos. En la actualidad hay descritas 28 variantes genéticas en el gen *ABCG5*, y solo 11 están relacionadas con macrotrombocitopenia (Figura 1).

**Conclusiones:** Hemos descrito el primer caso de STSL en una familia española con macrotrombocitopenia. El diagnóstico correcto ha permitido iniciar el tratamiento específico con Ezetimibe. Este caso refuerza la importancia de la valoración adecuada del frotis de sangre periférica en el estudio de las trombocitopenias hereditarias. La secuenciación masiva mediante paneles de genes permite la confirmación diagnóstica de las trombocitopenias hereditarias.

Estudio financiado por Gerencia Regional de Salud [GRS 1370/A/16].

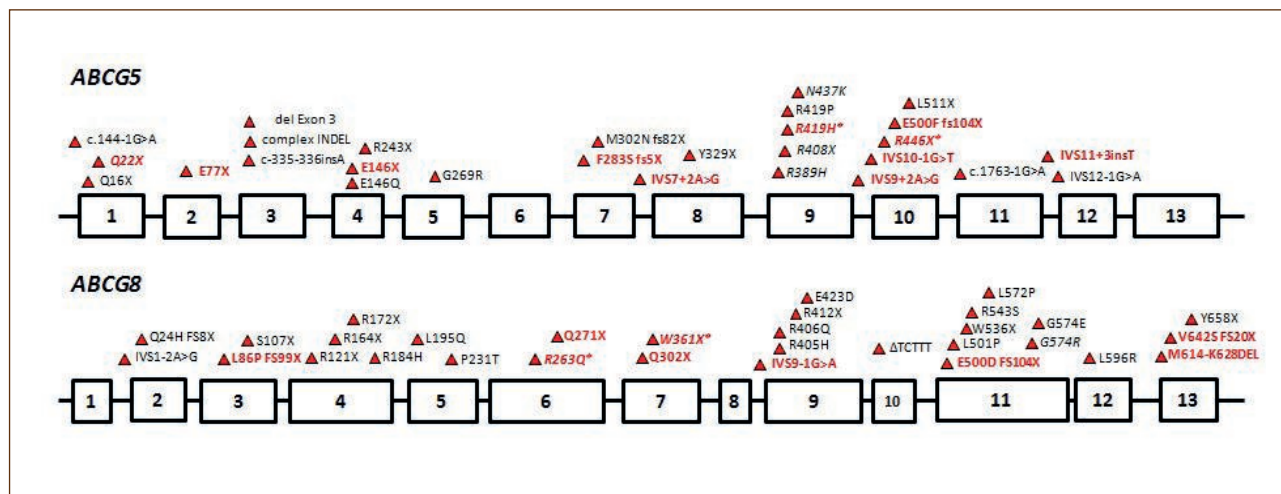


Figura 1

## Coagulopatías congénitas

### CO-160 Frecuencia de sangrado durante tres años en más de 1.000 pacientes con hemofilia A en profilaxis: una referencia fiable para la evaluación de la eficacia

Khair K.<sup>1</sup>, Oldenburg J.<sup>2</sup>, Santoro C.<sup>3</sup>, Kurnik K.<sup>4</sup>, Parra R.<sup>5</sup>, Huth-Kühne A.<sup>6</sup>, Klamroth R.<sup>7</sup>, López-Fernández M.F.<sup>8</sup>, Canaro M.<sup>9</sup>, Berruero R.<sup>10</sup>, Constans M.<sup>5</sup>, Steinitz-Trost K.<sup>11</sup>, Brondke H.<sup>12</sup>, Gringeri A.<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Great Ormond Hospital for Children NHS Trust Haemophilia Centre. Londres, Reino Unido. <sup>2</sup>Institute for Experimental Haematology and Transfusion Medicine. Bonn University Clinic. Bonn, Alemania. <sup>3</sup>Universidad Sapienza de Roma. Roma, Italia. <sup>4</sup>Dr. von Haunersches Kinderspital Klinikum. Universität München. Múnich, Alemania. <sup>5</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España. <sup>6</sup>SRH Kurpfalzkrankenhaus and Haemophilia Centre Heidelberg GmbH. Heidelberg, Alemania. <sup>7</sup>Departamento de Medicina Vascular Interna y Hemostasia. Berlin Friedrichshain. Berlín, Alemania. <sup>8</sup>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña, España. <sup>9</sup>Hospital Universitari de Son Espases. Palma de Mallorca, España. <sup>10</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España. <sup>11</sup>Shire plc, Global Medical Affairs Hematology. Viena, Austria. <sup>12</sup>Shire plc. German Medical Affairs Hematology. Múnich, Alemania

**Introducción:** La comercialización de nuevos productos está incrementando la necesidad de comparar su eficacia en profilaxis con los productos estándar. El objetivo del estudio es establecer una referencia para la evaluación de la eficacia.

**Métodos:** Con el fin de establecer una referencia para la evaluación de la eficacia, se analizó la frecuencia de sangrado en los estudios AHEAD (un grupo internacional [INT] y un grupo alemán [GER]). Estos estudios prospectivos, no intervencionistas y a largo plazo incluyen pacientes con hemofilia A (HA) grave y moderada (FVIII <1-5%) tratados con octocog alfa (ADVATE®).

**Resultados:** En total, 1.117 pacientes (715 del grupo INT y 402 del grupo GER) fueron incluidos hasta ese momento. Se analizaron datos preliminares de 869 pacientes de 22 países. De ellos, 687 pacientes completaron el año 1; 536 completaron el año 2 y 385 completaron el año 3. La edad media en la fase de selección fue de 23,4 años, el 67% tenía HA grave y el 79% estaba en tratamiento profiláctico. Durante los primeros 3 años de observación, los pacientes en profilaxis presentaron aproximadamente 2 sangrados por año (ABR): ABR mediana de 1,7 y 2,5 el año 1; de 1,6 y 2,2 el año 2; y de 2,2 y 1,9 el año 3, en los grupos INT y GER respectivamente. Las medianas del número de sangrados articulares por año (AJBR) fueron  $\leq 1$  en los 3 años: mediana de 0,9 en ambos grupos el año 1; 1,0 en el grupo INT y 0 en el grupo GER el año 2; y 1,0 en el grupo INT y 0,8 en el grupo GER el año 3. En los 3 primeros años, una mediana de un 36,3% de los pacientes en profilaxis (mín-máx: 35,1%-36,9%) presentaron un ABR < 1. Un 13,1% adicional (mín-máx: 12,5%-15,6%) presentó un ABR de 1 a < 2 y un 8,8% (mín-máx: 7,6%-9,8%) presentó un ABR de 2 a < 3. Una mediana de un 54,6% (mín-máx: 53,3%-56,4%) de los pacientes en profilaxis presentó un AJBR < 1 en los primeros 3 años. Un 14,1% adicional (mín-máx: 12,7-14,4) presentó un AJBR de 1 a < 2 y un 6,7% (mín-máx: 6,5-10,0) un AJBR < 3%.

**Conclusiones:** Estos datos muestran que aproximadamente el 30% de los pacientes en profilaxis presentaron un ABR < 1 y cerca del 50% presentó un AJBR < 1 en la práctica clínica habitual. Aproximadamente un 50% de los pacientes presentó un ABR < 2 y cerca del 70% presentó un AJBR < 2. Los estudios AHEAD en su conjunto representan uno de los mayores estudios prospectivos a largo plazo de HA y ofrecen una referencia fiable para nuevos productos o estrategias terapéuticas.

### CO-161 Ajuste de la profilaxis en una población de pacientes con hemofilia A grave o moderada en base a los parámetros farmacocinéticos mediante el uso de myPKFiT®

Ávila Idrovo L. F., Martínez Carballeira D., Bernardo Gutiérrez A., Solé Magdalena A., Caro Gómez A., Soto Ortega I.

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

**Introducción:** La profilaxis es el tratamiento de elección en pacientes con hemofilia A (HA) para prevenir los sangrados y el desarrollo de enfermedad articular. La pauta de administración de FVIIIr en profilaxis se ha ajustado tradicionalmente en base al peso de los pacientes. No obstante, se ha comprobado la necesidad de personalizar la profilaxis teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos (PK) del paciente, debido a su gran variabilidad interindividual y efecto sobre los niveles plasmáticos de FVIII. El objetivo principal de este trabajo es la comparación de la profilaxis estándar con octocog alfa (Advate®), basada en el peso y patrón hemorrágico del paciente, con la personalizada según los parámetros PK en una población de 8 varones con HA grave o moderada (FVIII < 5%).

**Métodos:** La determinación de los parámetros PK se realizó mediante el uso de la aplicación médica myPKFiT® (Baxalta; www.myPKFiT.com). Para ello, se introdujo la edad, peso y nivel basal de FVIII de cada paciente y también los valores plasmáticos de FVIII de dos muestras extraídas a las 3-4 h (Figura 1) y 24-32 h (Tabla I) después de la infusión de FVIIIr.

**Resultados:** La tabla I contiene los datos básicos, relacionados con la HA y parámetros PK calculados con myPKFiT® de cada paciente de la población estudiada. Se observa variabilidad interindividual en la  $t_{1/2}$  y tasa de aclaramiento de FVIII. En la tabla II se compara la pauta de profilaxis actual con la recomendación de dosis proporcionada por myPKFiT®, basada en la PK de FVIII de cada individuo. Con el tratamiento actual (profilaxis estándar) algunos pacientes presentaron clínica hemorrágica en los últimos meses, sugiriendo niveles plasmáticos de FVIII por debajo del umbral de protección durante ciertos periodos de tiempo. De hecho, en estos pacientes, myPKFiT® recomendó un ajuste de la profilaxis (incremento dosis y/o frecuencia de administración de FVIIIr) para mantener los niveles plasmáticos de FVIII por encima del nivel valle objetivo fijado en cada individuo.

**Conclusiones:** La personalización de la profilaxis en base a la PK permite maximizar la protección del paciente, reduciendo el tiempo con niveles de FVIII en zona de riesgo de sangrado y optimizando el consumo de FVIIIr. Consideramos necesario prolongar el estudio para comparar los consumos anuales de factor previo y posterior a los cambios aplicados, así como para valorar la eficacia de dichos cambios en términos de Tasa Anual de Sangrado (TAS).



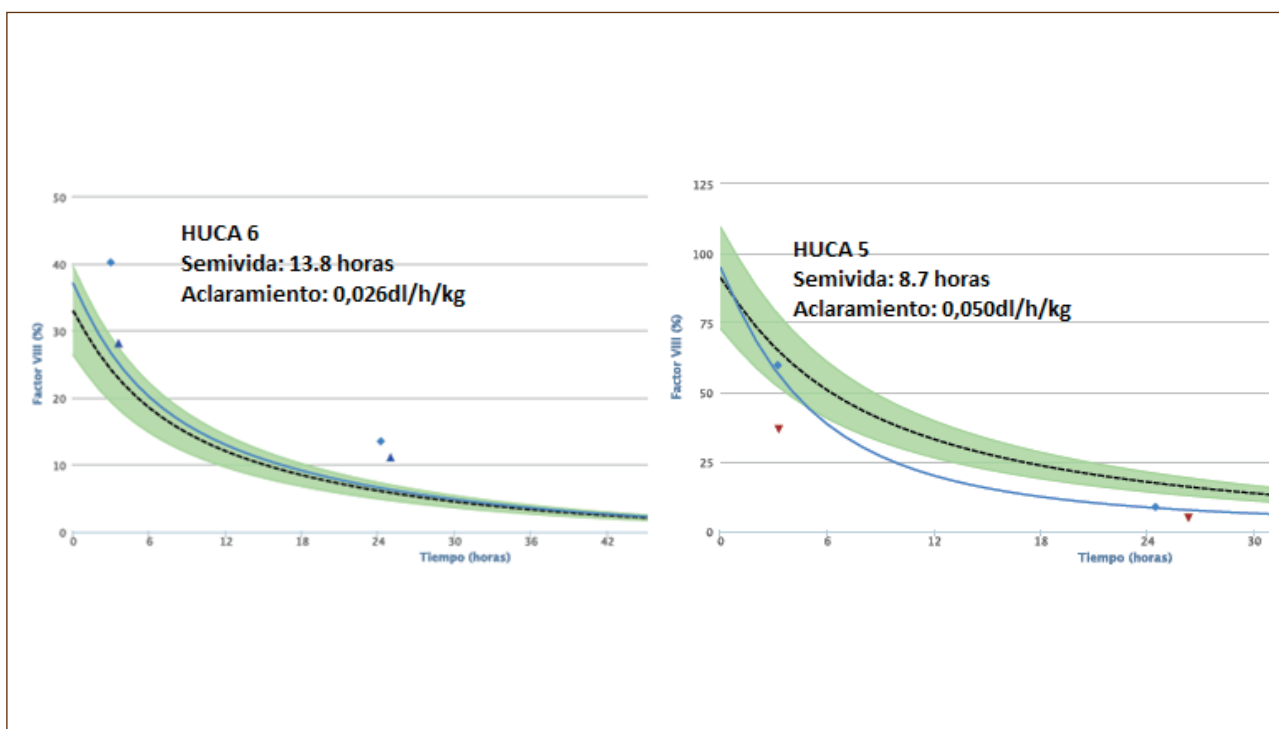


Figura 1. Curvas farmacocinéticas de FVIII de dos pacientes con HA que muestran la variabilidad existente entre individuos

Tabla I. Características de los pacientes y parámetros farmacocinéticos determinados con myPKFiT®										
Características del paciente									Perfil farmacocinético	
Paciente	Edad (años)	Peso (kg)	Mutación FVIII	Diagnóstico	Nivel FVIII (%)	Régimen	Dosis rFVIII (UI/Kg)	Frecuencia dosis	t <sub>1/2</sub> FVIII (h)	Aclaramiento (dL h <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )
HUCA-01	33	78		HA grave	0	P.S.	2.000	Cada 72 h	10,1	0,041
HUCA-02	8	29.5	Inversión intrón 22	HA grave	0	P.P.	1.500	L, M, V	9	0,046
HUCA-03	47	52.5		HA grave	<1	P.S.	1.500	Cada 72 h	10,6	0,040
HUCA-04	7	31.6	Sustitución exón 15, lys > arg	HA moderada	2	P.P.	1.000	L, J, S	11,9	0,033
HUCA-05	32	91.5		HA moderada	3	P.S.	3.000	Cada 72 h	8,7	0,050
HUCA-06	43	82		HA grave	0	P.S.	1000a y 2000b	aL,aX,b V	13,8	0,026
HUCA-07	46	68.5		HA grave	0	P.S.	500a y 1000b	aL,aX,b V	12,2	0,031
HUCA-08	11	43.3	Delección 9,7 Kb intrón 6 y exón 9	HA grave	0,98%	P.P.	1.500	Cada 48 h	10,6	0,042

PP.: profilaxis primaria; P.S.: profilaxis secundaria; P.T.: profilaxis terciaria; t<sub>1/2</sub>: semivida plasmática.

**Tabla II. Comparación de las características de la profilaxis estándar actual y la profilaxis personalizada en base a los parámetros PK proporcionados por myPKFit®**

Paciente	Características profilaxis estándar actual					Características profilaxis personalizada a PK		
	Pauta tratamiento	Consumo anual teórico FVIIIr (UI)	Clínica hemorrágica			Nivel valle objetivo de FVIII (%)	Pauta tratamiento recomendada	Consumo anual previsto FVIII (UI)
			ABR	AJBR	Eventos			
HUCA-01	2.000/72 h	240.000	48	48	3-4 hemartros codo izq./mes, ocasionalmente en tobillos	1	1.500/48h	270.000
HUCA-02	1.500/L,M,V	216.000	0	0	Sin complicaciones hemorrágicas	2	1.500/48h	270.000
HUCA-03	1.500/72 h	180.000	1	0	Hematoma muscular	1	1.000/48h	180.000
HUCA-04	1000/L,J,S	144.000	3	0	Hematomas cutáneos	3	1.500/72h	180.000
HUCA-05	3.000/72h	360.000	3	0	Episodios hemorrágicos de gravedad en el último año (musculares)	4	3.500/48h	630.000
HUCA-06	1000 L,X, 2000 V	192.000	0	0	Sin clínica hemorrágica	1	1.500/72h	180.000
HUCA-07	500 L,X, 1000 V	96.000	1	0	Artropatía (codos, rodillas) Hemorragia pulmonar	1	2.000 /72h	240.000
HUCA-08	1.500/48h	270.000	1	0	Hematoma cutáneo	3	1.500/48h	270.000

ABR: tasa anualizada de sangrados (nº sangrados/año); AJBR: tasa anualizada de sangrados articulares (nº sangrados articulares/año).

### CO-162 Utilidad del estudio farmacodinámico de factor VIII en la predicción del riesgo de sangrado en niños con hemofilia A grave y profilaxis de larga duración

Fernández-Bello I.<sup>1</sup>, Rode F.<sup>2</sup>, Álvarez-Román M. T.<sup>1</sup>, Butta N.<sup>1</sup>, Rivas-Muñoz S.<sup>1</sup>, Hernández-Moreno A. L.<sup>3</sup>, de la Corte Rodríguez H.<sup>1</sup>, Martín-Salces M.<sup>1</sup>, Larsen L. F.<sup>2</sup>, Jiménez Yuste V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid, España. <sup>2</sup>Novo Nordisk A/S. Copenhague, Dinamarca. <sup>3</sup>Hospital General La Raza. México

**Introducción:** La actividad plasmática de factor VIII (FVIII) tiene un valor limitado en la predicción del riesgo hemorrágico en pacientes con hemofilia A grave (HAG). En contraste, la capacidad procoagulante determinada por los métodos para el estudio global de la hemostasia, está emergiendo como un parámetro importante en la predicción del fenotipo hemorrágico en esta población de pacientes. Esto podría sugerir que la capacidad procoagulante global del paciente podría tener una mayor importancia comparada con la actividad plasmática de FVIII para guiar el diseño de protocolos profilácticos personalizados. Hasta el momento este campo ha sido muy poco evaluado en la población pediátrica.

**Objetivos:** Determinar la relación entre la farmacodinamia (PD) de FVIII y el fenotipo hemorrágico de niños con HAG en profilaxis de larga duración.

**Métodos:** Se invitaron a participar en el estudio a niños con HAG en profilaxis de larga duración (profilaxis primaria y secundaria). La PD y el estudio farmacocinético (PK) del FVIII fueron evaluados mediante tromboelastografía activada por caolín en sangre completa y la determinación de los niveles plasmáticos de FVIII:C respectivamente antes y tras los 30 minutos, 4, 8, 24 and 48 h de la infusión profiláctica de FVIII. La EC50 de FVIII (nivel de FVIII:C al cual se obtiene el 50% de la respuesta máxima por TEG) se calculó en cada paciente. El número de sangrados ocurridos en el año anterior se obtuvo retrospectivamente a partir de las hojas de tratamiento del paciente. El estudio se realizó tras la firma del consentimiento informado.

**Resultados:** Se incluyeron 20 pacientes de los cuales solo 4 habían registrado al menos 1 sangrado en los 12 meses previos a la inclusión en el estudio. Todos los sangrados fueron hemartros. El estudio farmacocinético indicó que aunque los pacientes con sangrados tenían una menor recuperación de FVIII, presentaban vidas medias de FVIII superiores a la de los pacientes sin sangrados. Esto propició que la mediana de los niveles valles de

FVIII en el grupo con sangrados fuera superior aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En cuanto al estudio farmacodinámico de FVIII, se observó que los pacientes con sangrados presentaban un EC50 nueve veces mayor para el tiempo K y el ángulo alfa indicando una menor respuesta procoagulante al FVIII.

**Conclusiones:** El estudio de FD del FVIII podría ser útil para detectar pacientes con HAG en profilaxis de larga duración con menor respuesta a FVIII. La menor respuesta a FVIII podría ser la causa de un mayor número de sangrados en este tipo de paciente. Sin embargo, es necesario realizar estudios prospectivos con un mayor número de pacientes para confirmar este hallazgo.

### CO-163 Complicaciones hemorrágicas, obstétricas y ginecológicas en mujeres con deficiencia congénita de factor XI

Ródenas T.<sup>1</sup>, Esteban J.<sup>2</sup>, de la Morena-Barrio M. E.<sup>1</sup>, Salloum-Asfar S.<sup>1</sup>, de la Morena-Barrio B.<sup>1</sup>, Miñano A.<sup>1</sup>, Padilla J.<sup>1</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Corral J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, CIBERER. Murcia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Virgen del Castillo. Yecla, Murcia

**Introducción:** La deficiencia congénita de factor XI (FXI) es una coagulopatía poco frecuente en Caucásicos aunque podría estar subestimada. Las hemorragias espontáneas graves son excepcionales. Sin embargo, la epistaxis y las menorragias son relativamente frecuentes, ya que los tejidos con elevada actividad fibrinolítica (tracto genitourinario, amígdalas, orofaringe y boca) son especialmente sensibles a la deficiencia de FXI. Por estas razones, el desafío hemostático intrínseco que supone la menstruación, el embarazo y el parto hace que las mujeres sean una población especialmente susceptible a las manifestaciones hemorrágicas de la deficiencia de FXI. Una revisión reciente de 27 estudios sobre complicaciones ginecológicas y obstétricas asociadas con la deficiencia severa de FXI realizada con 372 mujeres Askenazis (con homogeneidad molecular) concluye que existe un riesgo aumentado de sangrados menstruales excesivos y de complicaciones hemorrágicas relacionadas con abortos espontáneos o con partos a término.

**Objetivo:** Caracterizar las complicaciones hemorrágicas, ginecológicas y obstétricas que presentan mujeres Caucásicas con deficiencia de FXI.

**Metodología:** Estudio observacional descriptivo-analítico de 214 sujetos de 44 familias españolas con deficiencia congénita de FXI identificados en una población durante 20 años (1994-2014).

**Resultados:** Identificamos 95 mujeres (edad media: 46,3 ± 21,4 años) con deficiencia de FXI, 3 graves (< 20%) y 92 moderadas. El 24,2% (23/95) tuvieron algún episodio hemorrágico (15 con 1 episodio, 7 con 2 y 1 con 3). De los 32 eventos

hemorrágicos, 17 (53,1%) fueron espontáneos (cutáneas, epistaxis y metrorragias) y 15 (46,9%) inducidos (exodoncias, postquirúrgicas o postparto). El tipo de hemorragia más frecuente fue la metrorragia (11/95; 11,6%), lo que representa el 34,4% del total de eventos hemorrágicos identificados (11/32). Las mujeres con deficiencia grave de FXI tienen un riesgo de hemorragia 4,6 veces mayor que aquellas con tasa de FXI mayor o igual a 20%. La tasa de FXI no se correlaciona con hemorragias en los casos de déficit moderado. Se describen 137 partos de los que 10, todos con deficiencia moderada (los 4 partos de 2 mujeres homocigotas no sangraron), presentaron hemorragias postparto, y 6 requirieron intervenciones terapéuticas. No se registraron complicaciones hemorrágicas asociadas a la anestesia. 15 mujeres (15,8%) tuvieron al menos 1 aborto, contabilizándose un total de 22 pérdidas fetales. No se detectaron diferencias en la tasa de FXI entre las mujeres con abortos (45,6 ± 17,1%) y sin abortos (43,3 ± 12,6%). Solo 1 de las 3 mujeres con deficiencia grave de FXI tuvo 1 aborto. Se registraron 25 intervenciones quirúrgicas ginecológicas en 19 mujeres; en 11 empleando profilaxis con plasma fresco congelado (PFC) y ácido tranexámico. Se registraron 4 complicaciones hemorrágicas a pesar de la profilaxis y una reacción adversa secundaria grave a PFC (TRALI).

**Conclusión:** Las mujeres con deficiencia de FXI presentan mayor riesgo de padecer metrorragias, así como sangrados en partos e intervenciones ginecológicas, si bien ningún evento hemorrágico fue grave. El tratamiento profiláctico con PFC se desaconseja por el riesgo de efectos adversos. Las complicaciones hemorrágicas no guardan relación con alteraciones moleculares del *F11*.

### CO-164 Estudio de las alteraciones transcripcionales y funcionales causadas por mutaciones identificadas en pacientes del registro español de enfermedad de Von Willebrand (PCM-EVW-ES)

Borràs N.<sup>1</sup>, Martorell L.<sup>1</sup>, Orriols G.<sup>2</sup>, Pérez-Rodríguez A.<sup>2</sup>, Ramírez L.<sup>1</sup>, Comes N.<sup>1</sup>, Parra R.<sup>3</sup>, Altisent C.<sup>3</sup>, López-Fernández M. F.<sup>2</sup>, Batlle J.<sup>2</sup>, Cid A. R.<sup>4</sup>, Bonanad S.<sup>4</sup>, Mingot-Castellano M. E.<sup>5</sup>, Navarro N.<sup>6</sup>, Vidal F.<sup>7</sup>, Corrales I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Unidad de Diagnóstico y Terapia Molecular. Instituto de Investigación Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona.

<sup>2</sup>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, INIBIC. A Coruña. <sup>3</sup>Laboratorio de Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits. Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

<sup>4</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. <sup>5</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

<sup>6</sup>Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. <sup>7</sup>Laboratorio de Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits. Unidad de Diagnóstico y Terapia Molecular. Instituto de investigación Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). CIBER de Enfermedades Cardiovasculares. Barcelona

**Introducción:** El mecanismo patogénico de las mutaciones del *VWF* no ha sido descrito en la mayoría de casos. El análisis *in silico* tiene un cierto potencial predictivo, pero son imprescindibles

los estudios funcionales si se pretende probar el efecto patogénico de la mutación. Dichos estudios se pueden abordar a nivel de RNA, analizando el efecto de las mutaciones sobre el *splicing*, o a nivel proteico, mediante estudios *in vitro* que tradicionalmente se han realizado utilizando líneas celulares heterólogas (COS7, AtT-20 y HEK293). Sin embargo, la posibilidad de obtener células endoteliales del paciente a partir de sangre periférica (BOECs) representa una valiosa alternativa, dado que este es el lugar de expresión funcional del VWF.

**Objetivo:** Investigar el mecanismo molecular y efecto patogénico de mutaciones de interés en VWF mediante análisis del RNA y/o estudios funcionales *in vitro* utilizando BOECs.

**Material y métodos:** Para la selección de las mutaciones se han estudiado los pacientes caracterizados a nivel fenotípico y genotípico del registro español de VWD (PCM-EVW-ES). Las BOECs y el RNA de plaquetas y leucocitos se obtienen a partir de una muestra de sangre periférica del paciente. Utilizando el RNA como molde se amplifica las regiones de interés mediante RT-PCR y se analizan por *Next Generation Sequencing*. Para los estudios funcionales con BOECs, el VWF se determina cuantitativa y cualitativamente mediante ELISA y *Western blot* y la localización subcelular mediante microscopía de inmunofluorescencia. Finalmente, el procesamiento del mRNA se analiza mediante RT-PCR y los niveles de expresión mediante Real Time-PCR.

**Resultados:** Se han analizado en profundidad las 704 variantes (237 únicas) identificadas en el PCM-EVW-ES para seleccionar aquellas que presentan un mecanismo patogénico desconocido o controvertido y/o mutaciones no descritas previamente. Además de las variantes intrónicas en regiones adyacentes a los exones, se estudian como potenciales mutaciones de *splicing* las *missense* y sinónimas. Bajo estas premisas, se han seleccionado 22 mutaciones para el estudio de la transcripción y 10 para estudios funcionales en BOECs. Paralelamente al reclutamiento de los pacientes para la obtención de BOECs, se ha optimizado el cultivo a partir de la caracterización morfológica y transcripcional de BOECs de individuos control. Hasta el momento, se ha analizado el efecto de 11 mutaciones sobre el procesamiento del mRNA en: 1 mutación *nonsense*, 5 *missense*, 2 intrónicas, 2 sinónimas y una *indel*. En 3 casos se ha podido demostrar una alteración en el *splicing*: c.7082-2A > G causa una delección de los 7 nucleótidos iniciales del exón 42, c.546G > A (sinónima) una delección del exón 6 y c.8254-5T > G una retención del intrón 50.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos mediante ambos abordajes demuestran su utilidad para el estudio funcional y transcripcional de las mutaciones seleccionadas del PCM-EVW-ES. Asimismo, el análisis concomitante de transcritos de plaquetas, leucocitos y células endoteliales del paciente, junto con el estudio funcional de la proteína en BOECs, representa un nuevo enfoque para el estudio integral del mecanismo patológico de las mutaciones que permitirá ampliar el conocimiento de las bases moleculares y celulares de la VWD.

*MINECO-FIS-ISCIII (PI1201494 PI15/01643 y RD12/0042/0053). Grants Baxalta/Shire (H16-32544), Baxter BioScience (H13-000845). CIBERCV is an initiative of ISCIII co-financed by Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) a way to build Europe.*

## Métodos de diagnóstico y marcadores

### CO-165 Identificación de una nueva alteración del gen SERPINC1 de difícil diagnóstico y relativamente frecuente en deficiencia de antitrombina: duplicación del exón 6

De la Morena-Barrio M. E.<sup>1</sup>, de la Morena-Barrio B.<sup>1</sup>, Padilla J.<sup>1</sup>, Teruel R.<sup>1</sup>, Asenjo S.<sup>2</sup>, Wypasek E.<sup>3</sup>, Miñano A.<sup>4</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Corral J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, CIBERER. Murcia, España. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España. <sup>3</sup>The John Paul II Hospital. Cracovia, Polonia. <sup>4</sup>Instituto de Cardiología. Jagiellonian University Medical College. Cracovia, Polonia

**Introducción:** La deficiencia congénita de antitrombina es la trombofilia hereditaria más grave. Hasta el 78% de las deficiencias son debidas a mutaciones puntuales o pequeñas delecciones/ inserciones en exones o regiones flanqueantes de *SERPINC1* (el gen codificante) fácilmente detectables mediante secuenciación de Sanger. Un pequeño porcentaje (2%) se produce por grandes alteraciones del gen, principalmente delecciones, cuyo diagnóstico molecular se realiza mediante MLPA. Sin embargo, la base molecular de hasta el 20% de casos es desconocida.

**Objetivo:** Identificar nuevas alteraciones moleculares en *SERPINC1* responsables de deficiencia de antitrombina.

**Métodos:** Estudiamos 242 casos no relacionados con deficiencia de antitrombina. La antitrombina plasmática se caracterizó mediante ensayos funcionales (sustratos cromogénicos) y bioquímicos (electroforesis y *western blot*). El análisis genético incluyó secuenciación de Sanger y masiva (PGM, Ion Torrent), MLPA y PCR con oligonucleóticos específicos.

**Resultados:** La secuenciación de Sanger de los 7 exones y regiones flanqueantes detectó 173 casos con mutaciones patogénicas. La secuenciación del gen completo identificó 5 mutaciones en regiones regulatorias. El MLPA reveló 5 casos con delección parcial o completa del gen. Además, un total de 13 casos mostraron desordenes de N-glicosilación. El paciente P1, mujer de 42 años con trombosis venosa profunda, 75% de actividad anti-FXa, no presentaba ningún defecto molecular en *SERPINC1* (Sanger, NGS y MLPA). Sin embargo, la PCR del exón 6 mostró una inserción de 193pb correspondiente a una duplicación en tándem que incluye al exón 6 (c.1154-13\_1218 + 115dup). Los estudios familiares detectaron dicha alteración en 5 familiares con deficiencia (60-75%). Tras reajustar ciertos parámetros se logró la detección de este defecto por MLPA. Con este ajuste se reanalizaron los 50 casos sin defecto molecular, identificando otra posible duplicación del exón 6 (P2): una mujer de 17 años con trombosis venosa profunda y 41% de antitrombina. Se diseñaron oligonucleótidos que detectan específicamente la duplicación en tándem con una PCR convencional. La duplicación en tándem del exón 6 en P2 era distinta a la de P1 ya que implicaba 863pb (c.1154-305\_1218+493dup). Sin embargo, en ambos casos, se mostró la presencia de secuencias Alu flanqueando las duplicaciones. Finalmente, destacamos que

uno de los 5 casos con delección del gen abarcaba los exones 2-5, por tanto con sitio de ruptura en el intrón 5.

**Conclusiones:** Nuestro estudio revela que la duplicación del exón 6 es una nueva alteración relativamente frecuente en pacientes con deficiencia de antitrombina (1%) y representa casi la mitad de los casos con grandes defectos moleculares en *SERPINC1*. Es difícilmente detectable con los métodos disponibles, por lo que desarrollamos un método simple y específico para la detección de duplicaciones en tándem del exón 6. La presencia de 6 secuencias Alu flanqueando al exón 6 hacen que esta región sea un punto caliente para recombinaciones que provoquen deleciones, duplicaciones en tándem y potencialmente transposiciones, las cuales pueden producir deficiencia de antitrombina (tanto severa como moderada) a través de un procesamiento aberrante de intrones y exones.

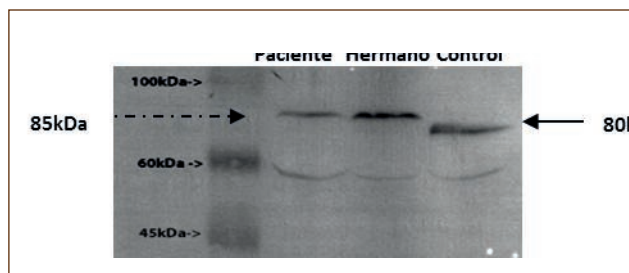
### CO-166 Identificación y caracterización funcional de una familia con un FXII de mayor tamaño

López-Gálvez R.<sup>1</sup>, de la Morena-Barrio M.E.<sup>1</sup>, Revilla N.<sup>1</sup>, Amigo M. L.<sup>1</sup>, Miñano A.<sup>1</sup>, Padilla J.<sup>1</sup>, Salloum-Asfar S.<sup>1</sup>, Toderici M.<sup>1</sup>, López-Lera A.<sup>2</sup>, Vidal F.<sup>3</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Corral J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, CIBERER. Murcia. <sup>2</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Universitario La Paz, CIBERER. Madrid. <sup>3</sup>Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits. Barcelona.

**Introducción:** El factor XII (FXII) es el primer elemento de la ruta de contacto, aunque su función hemostática en condiciones fisiológicas es cuestionada. Sin embargo, el FXII es relevante en la activación patológica de la coagulación y desempeña papeles importantes en la fibrinólisis, la formación de bradiquinina y el sistema del complemento. Alteraciones moleculares en *F12* pueden causar deficiencia de FXII aunque solo las que afectan a Thr309 tienen consecuencias patológicas incrementando el riesgo de angiodema-III.

**Objetivo:** Caracterizar genética, funcional y clínicamente una familia con un FXII aberrante.



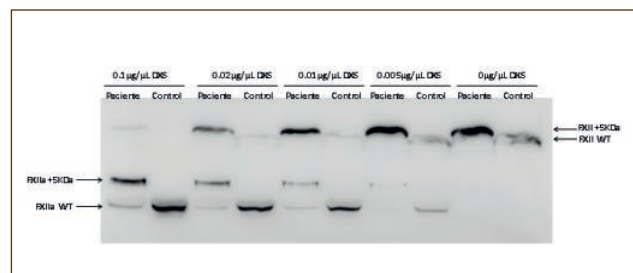
**Figura 1.** Identificación de un FXII aberrante en el paciente y su hermano. La flecha continua muestra la migración electroforética del FXII normal, mientras que la discontinua muestra la del FXII variante.

**Material y métodos:** El gen *F12* se estudió mediante secuenciación (Sanger y NGS: Myseq, Illumina) y MLPA (para estudiar grandes alteraciones). El FXII, FXI, AT, fibrinógeno, TFPI y  $\alpha$ 1-antitripsina plasmáticos se analizaron por *Western blot*. La activación de FXII y FXI se evaluó mediante *Western blot* y métodos funcionales tras incubar el plasma con silica micronizada o dextrán sulfato. El plasma se trató con neuraminidasa y N-glicosidasa-F para análisis glicómico. La inactivación por C1-inhibidor se determinó mediante ELISA. Se analizó la formación y degradación del coágulo activando con factor tisular (FT) y cloruro cálcico, con/sin activador tisular del plasminógeno recombinante (rTP-A).

**Resultados:** Realizando el estudio de la fase de contacto en pacientes sometidos a quimioterapia identificamos un paciente con un FXII de mayor tamaño (5KDa) (Figura 1). Varón magrebí de 23 años diagnosticado de leucemia mieloblástica aguda, y sometido a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. Nueve años más tarde tiene una recaída y recibe un trasplante haploidéntico de su hermano. Durante su evolución no ha presentado complicaciones infecciosas relevantes, trombosis, hemorragias o enfermedad injerto contra receptor. Presentó nueva recaída a los 16 meses post-trasplante, sin respuesta a infusión de dosis escalonadas de linfocitos de su donante, por lo que está actualmente recibiendo quimioterapia de rescate. El FXII aberrante se mantuvo invariable en el tiempo y era idéntico en su hermano. La búsqueda de la anomalía molecular fue infructuosa tras analizar profundamente el gen *F12*. La hiperglicosilación se descartó mediante estudios glicómicos y por ser un defecto específico de FXII.

El FXII aberrante se activaba más lentamente, generando dos formas de FXIIa, una compatible con los 5KDa adicionales observados en la molécula completa, y otra de igual tamaño que el control (Figura 2). Los niveles coagulantes de FXII y el TTPa fueron normales. No observamos diferencias de inhibición del FXII aberrante por C1-inhibidor. La formación del coágulo de fibrina fue normal. Sin embargo, los dos portadores del FXII aberrante presentaron una menor fibrinólisis inducida por rTP-A.

**Conclusiones:** Identificamos el primer FXII aberrante con tamaño notablemente mayor que el silvestre cuya base molecular no se localiza en el gen codificante ni se explica por una modificación post-traduccional general. Sin embargo, su activación no está afectada y no tiene consecuencias en la hemostasia salvo una



**Figura 2.** Análisis de la activación de FXII plasmático del paciente y control con diferentes concentraciones de dextran sulfato (DXS) mediante *Western blot*.



menor sensibilidad a la activación de la fibrinólisis. En consecuencia, no parece tener implicaciones patogénicas pese a la presencia de factores de riesgo en el paciente. Encontrar esta anomalía abre una nueva perspectiva en el estudio del FXII.

PI15/00079; 19873/GERM/15.

### CO-167 Identificación de un perfil de miRNAs asociado con el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes oncológicos

Oto J.<sup>1</sup>, Starikova I.<sup>2</sup>, Hindberg K.<sup>1</sup>, Martos L.<sup>1</sup>, Plana E.<sup>1</sup>, Fernández-Pardo Á.<sup>1</sup>, Solmoirago M. J.<sup>1</sup>, Elías C.<sup>1</sup>, España F.<sup>1</sup>, Braekkan S.<sup>2</sup>, Navarro S.<sup>1</sup>, Hansen J. B.<sup>2</sup>, Medina P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. <sup>2</sup>K. G. Jebsen-Thrombosis Research and Expertise Center (TREC). Departamento de Medicina Clínica. UiT - The Arctic University of Norway. Tromsø, Noruega. División de Medicina Interna. University Hospital of North Norway. Tromsø, Noruega

**Introducción:** El tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación grave y frecuente en pacientes oncológicos. Los marcadores existentes no permiten una predicción de la mayoría de TEVs en estos pacientes. Por este motivo, es necesario identificar nuevos biomarcadores específicos de TEV asociado al cáncer. Nuestro objetivo fue identificar un perfil de miRNAs predictor de TEV en pacientes oncológicos durante el seguimiento.

**Métodos:** Realizamos un estudio piloto caso-control anidado que incluía 6 sujetos que desarrollaron cáncer y 8 sujetos que desarrollaron cáncer y TEV en el primer año después de la extracción de sangre, reclutados a partir del estudio poblacional Tromsø VI. Aislamos el RNA total del plasma con el *miRNeasy Mini kit* (Qiagen) con un protocolo modificado. Cuantificamos la expresión de 179 miRNAs con el *Serum/Plasma Focus microRNA PCR Panel V4* (Exiqon). Normalizamos los niveles de expresión de los miRNAs cuantificados con la expresión del miR-425-5p, seleccionado como miRNA más estable por *BestRef*. Con un modelo de regresión logística multivariable en R (v3.2.3) estimamos la capacidad predictiva de TEV en los pacientes con cáncer.

**Resultados:** Encontramos un nivel de expresión de buena calidad para 90 de los miRNAs cuantificados en todas las muestras. De estos, hemos identificado 3 miRNAs (miR-133a-3p, miR-324-3p, y miR-421) como posibles predictores de TEV en pacientes oncológicos. Además, hemos identificado las proteínas diana de estos miRNAs.

**Conclusiones:** En este estudio piloto caso-control anidado, hemos identificado tres miRNAs plasmáticos (miR-133a-3p, miR-324-3p, y miR-421) que son posibles biomarcadores de riesgo trombótico futuro en pacientes oncológicos. Nuestros resultados deben ser validados en una cohorte mayor, para confirmar la validez de este modelo predictivo.

ISCIII-FEDER (PI12/00027, Red RIC RD12/0042/0029, PIE13/00046, PI14/00079, PI14/00512, FI14/00269, CPII15/00002), Generalitat Valenciana (PrometeoII/2015/017) y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

### CO-168 Identificación de un perfil de microRNAs asociado con el riesgo futuro de tromboembolismo venoso

Martos L.<sup>1</sup>, Starikova I.<sup>2</sup>, Hindberg K.<sup>1</sup>, Oto J.<sup>1</sup>, Plana E.<sup>1</sup>, Fernández-Pardo Á.<sup>1</sup>, Solmoirago M. J.<sup>1</sup>, Elías C.<sup>1</sup>, España F.<sup>1</sup>, Braekkan S.<sup>2</sup>, Navarro S.<sup>1</sup>, Hansen J. B.<sup>2</sup>, Medina P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España. <sup>2</sup>K. G. Jebsen-Thrombosis Research and Expertise Center (TREC) - Departamento de Medicina Clínica. UiT - The Arctic University of Norway. Tromsø, Noruega. División de Medicina Interna. University Hospital of North Norway. Tromsø, Noruega

**Introducción:** Los microRNAs (miRNAs) son pequeñas moléculas de RNA no codificantes que regulan la expresión proteica. Los miRNAs circulantes se han propuesto como biomarcadores en múltiples enfermedades. En estudios previos se han asociado diferentes perfiles de miRNAs con el tromboembolismo venoso (TEV). En estos estudios, la diferencia en los perfiles de miRNAs descritos puede ser una consecuencia de la enfermedad más que una causa. Hasta el momento, ningún estudio ha evaluado prospectivamente la asociación entre la expresión de miRNAs plasmáticos y el riesgo de TEV a futuro. Por lo tanto, nuestro objetivo fue identificar un perfil de miRNAs en plasma predictor de TEV en sujetos que desarrollan TEV incidental durante el seguimiento.

**Métodos:** Llevamos a cabo un estudio piloto caso-control anidado que incluía 19 sujetos que desarrollaron TEV durante los 3 años posteriores a la extracción de la muestra, y 19 que se mantuvieron sanos pareados por edad y sexo, reclutados a partir del estudio poblacional Tromsø VI. Aislamos el RNA total del plasma con el *miRNeasy Mini kit* (Qiagen) siguiendo un protocolo modificado. Analizamos la expresión de 179 miRNAs con el *Serum/Plasma Focus microRNA PCR Panel V4* (Exiqon). Normalizamos los niveles de expresión de los miRNAs cuantificados con la expresión del miR-425-5p, identificado como miRNA más estable por *BestRef*. Con un modelo de regresión logística multivariable en R (v3.2.3) estimamos la capacidad predictiva de TEV incidental.

**Resultados:** Obtuvimos niveles de expresión con una buena calidad para 61 miRNAs en todas las muestras plasmáticas analizadas. Obtuvimos que los niveles plasmáticos de 9 miRNAs (miR-328-3p, miR-208a-3p, miR-629-5p, miR-15a-5p, miR-451a, miR-199a-3p, miR-363-3p, miR-20b-5p, miR-223-5p) estaban asociados significativamente con el riesgo de un futuro TEV incidental.

**Conclusiones:** En este estudio piloto caso-control anidado hemos encontrado 9 miRNAs que podrían ser buenos biomarcadores de riesgo futuro de TEV incidental en la población general. Actualmente, estamos validando estos miRNA en una población mayor.

ISCIII-FEDER (PI12/00027, Red RIC RD12/0042/0029, PIE13/00046, PI14/00079, PI14/00512, FI14/00269, CPII15/00002), Generalitat Valenciana (PrometeoII/2015/017) y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.



## CO-169 Identificación de un perfil de biomarcadores específicos de tromboembolismo venoso mediante análisis de proteómica diferencial no dirigida

Fernández-Pardo Á.<sup>1</sup>, Martos L.<sup>1</sup>, Hervás D.<sup>2</sup>, Valero L.<sup>3</sup>, Oto J.<sup>1</sup>, Plana E.<sup>4</sup>, Cid A. R.<sup>5</sup>, Haya S.<sup>5</sup>, Bonanad S.<sup>5</sup>, España F.<sup>1</sup>, Medina P.<sup>1</sup>, Gadea J.<sup>6</sup>, Navarro S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular, y <sup>2</sup>Unidad de Bioestadística. IIS La Fe - Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. <sup>3</sup>Servicio de Proteómica. SCSIE. Universidad de Valencia. Valencia. <sup>4</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. IIS La Fe. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. (6) IBMCP. Universidad Politécnica de Valencia – CSIC. Valencia

**Introducción:** La trombosis venosa es una enfermedad multifactorial y poligénica en la que contribuyen diversos factores de riesgo. Sin embargo, aproximadamente un 40% de pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) cursan sin factores de riesgo conocidos y en un 20%-30% de los casos es recurrente. Por ello, es necesaria la identificación de nuevos biomarcadores específicos del TEV, que podrían interaccionar con los ya conocidos, identificando nuevas rutas asociadas con esta patología. Con este objetivo, nos planteamos desarrollar un método de proteómica avanzada que nos permita establecer un perfil característico de proteínas plasmáticas en pacientes con enfermedad trombótica.

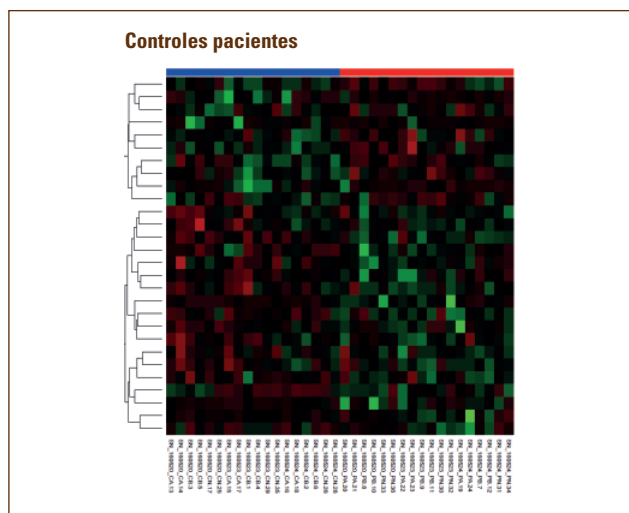
**Métodos:** Seleccionamos muestras de plasma citratado de 18 pacientes con historia de TEV y 18 voluntarios sanos. En primer lugar, se realizó una depleción de las 14 proteínas mayoritarias en muestras de plasma humano mediante un sistema de HPLC con una columna específica para ello (MARS. Agilent Technologies). Estas

proteínas nos colapsarían cualquier análisis impidiendo identificar proteínas de una abundancia menor, y que son el objetivo de nuestro estudio. A continuación, generamos una librería de espectros MS/MS (*Protein-Pilot Progroup algorithm*), identificando un total de 522 proteínas con un umbral  $\geq 95\%$ . El estudio de proteómica diferencial no dirigida se realizó mediante SWATH LC-MS/MS. Los resultados se analizaron mediante análisis de regresión logística con penalización ELASTIC NET (*R v3.2.3*), identificando las variables que tienen la información discriminante.

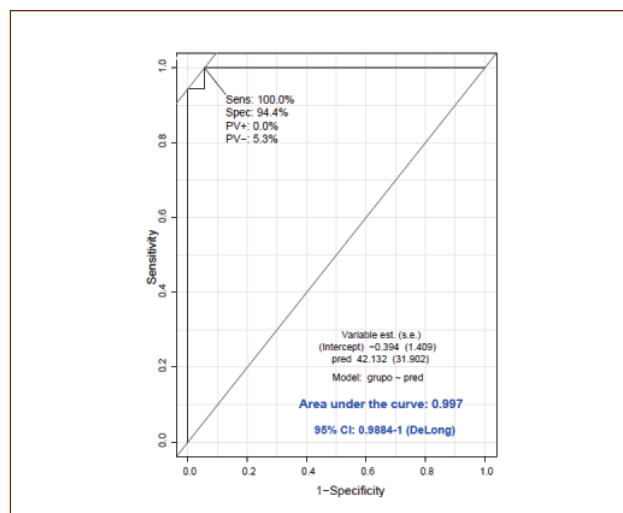
**Resultados:** Obtuvimos un listado de 28 proteínas capaces de diferenciar entre pacientes con TEV y controles (Figura 1), con un *fold-change* que osciló entre -2,9 y 2,6, y un modelo predictivo con un área bajo la curva ROC aparente de 0,9969 (IC 95%: 0,9884-1) (Figura 2). A continuación, identificamos cada una de las proteínas y las rutas biológicas en las que participan (*UniProt*, *ProteinDataBase*, *String*, *SwissProt*), encontrando proteínas que participan en la coagulación, activación plaquetar, metabolismo lipídico, activación del complemento, glicosilación, o respuesta del sistema inmunitario. Así como, un conjunto de 16 proteínas con una función no conocida dentro de la patología trombótica.

**Conclusiones:** Nuestros resultados demuestran la utilidad de la proteómica no dirigida, y pueden jugar un papel importante en futuras estrategias para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con TEV. El siguiente paso consistirá en ampliar el estudio para incluir un mayor número de individuos y corroborar nuestros resultados, así como, las implicaciones de estas proteínas en el sistema de la coagulación, siendo susceptibles de describir nuevos cofactores a tener en cuenta en la patología trombótica.

ISCIII (PI12/00027, RD12/0042/0029, PI14/00512, PI14/00079, FI14/00269, CPII15/00002), FEDER, Generalitat Valenciana (PROMETEOII/2015/017), IIS La Fe (2014/0421, 2014/0718, 2016/0820), ProteoRed (PRB2-ISCIII PT13/0001, FEDERPT13/0001).



**Figura 1.** Heatmap correspondiente a las 28 proteínas identificadas capaces de diferenciar entre pacientes y controles. Podemos ver como se diferencian 2 grupos de proteínas con infraexpresión y sobreexpresión con respecto al grupo control.



**Figura 2.** Estimación del área bajo la curva (AUC) aparente correspondiente a la capacidad de predicción del modelo de regresión logística sobre el que se han ajustado los datos (*pROC del software R v3.2.3*), y que incluye las 28 proteínas identificadas capaces de diferenciar entre pacientes y controles.

### CO-170 El diagnóstico de EVW, PTT, SHUa y trastornos plaquetarios - ventajas de *next generation sequencing* (NGS)

Fidalgo T.<sup>1</sup>, Martinho P.<sup>1</sup>, Pinto S. C.<sup>1</sup>, Oliveira A.<sup>1</sup>, Borrás N.<sup>2</sup>, Coucelo M.<sup>1</sup>, Maia T.<sup>1</sup>, Manco L.<sup>3</sup>, Calado J.<sup>4</sup>, Catarino C.<sup>5</sup>, Rodrigues M. F.<sup>5</sup>, Carvalho M.<sup>6</sup>, Lopes M.<sup>6</sup>, Caetano G.<sup>7</sup>, Corrales I.<sup>8</sup>, Vidal F.<sup>8</sup>, Ribeiro M. L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hematología Clínica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal. <sup>2</sup>Coagulopatías Congénitas. Banco de Sangre y Tejidos de Barcelona. Barcelona, España. <sup>3</sup>Departamento de Ciencias Sociales. Research Centre for Anthropology and Health (CIAS), University of Coimbra. Coimbra, Portugal. <sup>4</sup>Serviço de Nefrologia. Hospital de Curry Cabral. Lisboa, Portugal. <sup>5</sup>Serviço de Imunohemoterapia. Hospital Santa Maria. Lisboa, Portugal. <sup>6</sup>Serviço de Imunohemoterapia. Hospital São João, Porto, Portugal. <sup>7</sup>Centro Hospitalar do Algarve. Faro, Portugal. <sup>8</sup>Coagulopatías Congénitas. Banco de Sangre y Tejidos de Barcelona. Barcelona, España

**Introducción:** El desarrollo de las tecnologías de *next-generation sequencing* (NGS) con paneles de genes dirigidos que se están introduciendo en la práctica clínica proporcionan beneficios sustanciales para el diagnóstico definitivo en las enfermedades hematológicas. Para comprender mejor a variabilidad clínica, que se encuentra incluso dentro de las familias, es necesario caracterizar el perfil mutacional. La NGS reveló un mayor rendimiento, economía y rapidez, y estas ventajas evidencian que es ideal para secuenciación cuando se espera una heterogeneidad genética.

**Objetivo:** Mejorar la capacidad de diagnóstico desarrollamos un flujo de trabajo por NGS con paneles de genes para el diagnóstico de enfermedad von Willebrand (EVW), microangiopatías trombóticas (MT) - púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa); y más recientemente un panel más alargado para coagulopatías hereditarias, trombosis y trastornos plaquetarios (CHTP).

**Material y métodos:** La metodología NGS, preparación de librerías y uso de los paneles de genes fue según el protocolo Ion Torrent™ PGM sequencing system (Thermo Fisher Scientific). El estudio utilizó 3 etapas de optimización: (a) gen *VWF* estudio de 92 pacientes con EVW pertenecientes a 60 familias aparentemente no relacionadas; (b) panel *ADAMTS13*/genes complemento estudio de pacientes con MT aguda, 7 PTT hereditarias y 34 con presumible SHUa; (c) panel CHTP con 44 genes estudio reciente que solo realizamos 6 pacientes con patología hemorrágica y etiología desconocida.

**Resultados:** En los pacientes con EVW identificaron-se 62 *VWF* mutaciones diferentes, 27 de los cuales no habían sido descritas previamente. El NGS contribuye a una amplia visión de los alelos mutantes presentes en cada tipo EVW. Veintinueve pacientes (48,3%) tenían dos o más mutaciones; fueron detectadas mutaciones con efectos pleiotrópicos, y el NGS permitió una clasificación adecuada en 7 casos. Además, el diagnóstico diferencial entre EVW de tipo 2B y EVW tipo plaquetar (n = 1), síndrome de Bernard-Soulier y EVW 2B (n = 1), la hemofilia A ligera y EVW 2N (n = 2) fue posible. En los pacientes con MT, 37 variantes raras diferentes, 8 nuevas (en *ADAMTS13*, *CFH*, y *CD46*), se identificaron en 7 genes. Los pacientes con PTT fueron homocigotos (n = 6), heterocigotos compuestos (n = 2) y heterocigotos

(n = 5) para 11 variantes *ADAMTS13* (6 mutaciones patogénicas). La mutación patogénica más común p.Cys754Arg se correlaciona con el mismo haplotipo *ADAMTS13* y el grupo sanguíneo O<sub>1</sub>O<sub>1</sub>, lo que sugiere un origen común y con alta prevalencia en la población portuguesa. Entre los 34 pacientes SHUa, 17 fueron heterocigotos para 23 variantes en los diferentes genes del complemento con consecuencias distintas, que van desde mutaciones patogénicas individuales asociados con penetrancia completa a variantes benignas que causan SHUa solo cuando se combina con otras variantes y/o con el haplotipo de riesgo *CFH*, *CD46* o la delección *CFHR1-3*. El estudio de los 6 pacientes de etiología desconocida reveló trastornos plaquetarios con variantes raras patogénicas: heterocigotos (n = 2) *NBEAL2* y *ITGB3*; dobles heterocigotos (n = 4) entre los genes *NBEAL2*; *ITGA2B*; *ITGB3* y *ANKRD26*.

**Conclusión:** Los resultados revelaron la NGS una herramienta valiosa en nuestra práctica clínica, complementando los estudios funcionales y proporcionando un diagnóstico más correcto, ayudando a determinar el tratamiento más eficaz en estas enfermedades complejas.

## Tratamientos antitrombóticos

### CO-171 ¿Puede la farmacogenética de los antagonistas de la vitamina K mejorar la predicción del riesgo de sangrado de la escala HAS-BLED?

Serna Muñoz M. J.<sup>1</sup>, Rivera Caravaca J. M.<sup>1</sup>, González Conejero R.<sup>2</sup>, Esteve Pastor M. A.<sup>2</sup>, Valdés M.<sup>3</sup>, Vicente V.<sup>3</sup>, Lip Gregory Y.H.<sup>4</sup>, Marín F.<sup>1</sup>, Roldán V.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departamento Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca). Murcia. <sup>2</sup>Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia, CIBERER. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca). Murcia. <sup>3</sup>Departamento de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), CIBER-CV. Murcia. <sup>4</sup>Departamento Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca). Murcia. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. CIBERER, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca). Murcia. <sup>5</sup>Institute of Cardiovascular Sciences. University of Birmingham. United Kingdom. Aalborg Thrombosis Research Unit. Department of Clinical Medicine. Aalborg University. Aalborg, Dinamarca

**Introducción:** Ciertos polimorfismos genéticos comunes tienen una gran influencia en la respuesta inter-individual a los antagonistas de la vitamina K (AVK). Los principales efectores de la variabilidad de la dosis son los polimorfismos en los genes de la vitamina K epóxido reductasa complejo 1 (*VKORC1*) y el citocromo P450 2C9 (*CYP2C9*). A pesar de la relativa contribución de los genotipos *VKORC1* y *CYP2C9* a los resultados adversos cuando se inician AVK, pocos estudios han investigado la relación entre estos polimorfismos y el sangrado mayor. En el presente

estudio, se estudiaron las asociaciones de los perfiles genéticos de los pacientes con fibrilación auricular (AF) anticoagulados con AVK con las hemorragias mayores.

**Objetivo:** Investigar si los polimorfismos en VKORC1 y CYP2C9 son capaces de mejorar el rendimiento predictivo para hemorragia mayor de la escala clínica HAS-BLED.

**Métodos:** Se incluyeron 652 pacientes consecutivos con fibrilación auricular que estuvieran estables con AVK (INR 2,0-3,0) durante los 6 meses previos. En la inclusión, se obtuvo una muestra de sangre venosa para la extracción de ADN. Se asignó un punto extra a la puntuación HAS-BLED si el paciente era portador simultáneo de los polimorfismos VKORC1 alelo A (AA o GA) y CYP2C9\*3 (\*1\*3, \*2\*3 o \*3\*3), y llamamos a esta escala modificada 'GENIHAS-BLED'. Durante un seguimiento medio de 7,6 años (IQR 5,6-8,0) se registraron todos los eventos hemorrágicos mayores.

**Resultados:** Las medianas de HAS-BLED y GENIHAS-BLED fueron 2 (IQR 2-3), en ambas escalas. Cincuenta y cuatro (8,3%) pacientes tenían la combinación de polimorfismos incluida en GENIHAS-BLED (VKORC1 AA o GA y CYP2C9\*3), de los cuales 23 (42,6%) tenían un TTR<65% a los 6 meses de seguimiento. Durante el seguimiento, 106 (16,3%) pacientes tuvieron un sangrado mayor (2,81%/año). Los análisis de regresión de Cox demostraron una asociación significativa tanto de HAS-BLED como de GENIHAS-BLED con el sangrado mayor, tanto en el análisis de forma continua como en categorías de riesgo (ambos  $p<0,001$ ) (Tabla I). En las curvas ROC se observó que las dos escalas predecían el sangrado mayor, con estadísticos-c de 0,660 (IC 95% 0,622-0,696;  $p<0,001$ ) y 0,645 (IC 95% 0,607-0,682;  $p<0,001$ ) para HAS-BLED y GENIHAS-BLED, respectivamente. La comparación de curvas ROC demostró que HAS-BLED tenía la mejor capacidad predictiva (Figura 1). Del mismo modo, en los análisis de discriminación y reclasificación, GENIHAS-BLED no supuso ninguna mejora en la sensibilidad y mostró una significativa reclasificación negativa (Tabla II).

**Conclusión:** Incluir ciertos factores farmacogenéticos (polimorfismos de los genes VKORC1 y CYP2C9) a una puntuación clínica como HAS-BLED no mejora la predicción ni la capacidad de discriminación de la hemorragia mayor.

*Financiación:* Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (P113/00513 and P14/00253), Fundación Séneca (19245/PI/14) y el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB16/AP/01/06). José Miguel Rivera-Caravaca ha recibido una beca de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia para la realización de breves estancias formativas internacionales, donde ha desarrollado parte del análisis del presente trabajo.

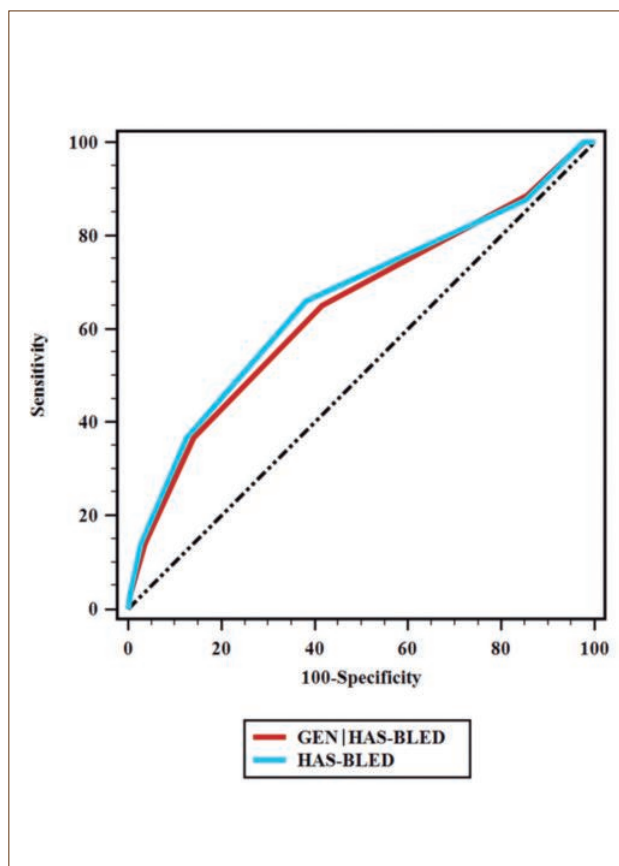


Figura 1. Comparación de curvas ROC de las escalas GENIHAS-BLED y HAS-BLED.

Tabla I. Asociación entre las escalas de riesgo de sangrado y el sangrado mayor

	HR	IC 95%	p
HAS-BLED (continuo)*	1,78	1,52-2,09	< 0,001
HAS-BLED (dicotómico)**	3,23	2,16-4,84	< 0,001
GENIHAS-BLED (continuo)*	1,73	1,48-2,01	< 0,001
GENIHAS-BLED (dicotómico)**	3,03	2,01-4,58	< 0,001

IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio. \*por cada punto \*\*<3 puntos / ≥3 puntos

Tabla II. Comparación de curvas ROC, IDI y NRI del HAS-BLED modificado (GENIHAS-BLED)

	Estadístico-c	IC 95%	Estadístico Z*	p*	IDI	p	NRI	p
vs. HAS-BLED								
GENIHAS-BLED	0,645	0,607-0,682	2,164	0,030	-0,013	< 0,001	-0,044	0,015

IC: intervalo de confianza; IDI: mejora integrada de la discriminación (integrated discriminatory improvement); NRI: mejora de la reclasificación neta (net reclassification improvement). \*De la comparación del estadístico-c.

### CO-172 ¿Son todos los anticoagulantes orales de acción directa iguales en cuanto a seguridad y eficacia?

Navarro Almenzar B., Cerezo-Manchado J. J., García-Candel F., Moya Arnao M., Martínez Marín A., Fernández Poveda E., Cabañas Perianes V., Blanquer Blanquer M., Berenguer Piqueras M., Salido Fierrez E., Pérez López R., Moraleda Jiménez J. M., Caro Martínez C.S., Andreu Cayuelas J. M., Elvira Ruiz G., Flores Blanco P. J., Albendín Iglesias H., López Cuenca Á., Rodríguez Serrano A. I., García Alberola A., Bailén Lorenzo J. L., Manzano Fernández S.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. Universidad de Murcia. Murcia

**Objetivo:** Evaluar las características clínicas de los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) que inician anticoagulantes orales directos (ACOD); y comparar la efectividad y la seguridad de los mismos en nuestro medio.

**Métodos:** De enero de 2013 a diciembre de 2014 se incluyeron 973 pacientes consecutivos con FANV que iniciaron por primera vez un anticoagulante oral de acción directa (Rivaroxaban, Apixaban y Dabigatran) en tres áreas de salud. Durante el seguimiento (646 [470 – 839] días), se recogieron las complicaciones tromboembólicas, hemorrágicas y la mortalidad a través de la revisión de historias clínicas electrónicas y contacto telefónico (99,8% de los pacientes).

**Resultados:** Los pacientes que recibieron Apixaban presentaron mayor frecuencia de enfermedad renal crónica, hemorragia mayor global o digestiva; y puntuaciones más altas en las escalas de riesgo tromboembólico y hemorrágico. Los pacientes que recibieron Dabigatran fueron los más jóvenes y con mejor función renal. La tasa cruda de eventos de tromboembólicos fue superior en el grupo de Apixaban (2,92/100 personas-año) frente al Dabigatran y Rivaroxaban (1,91 y 1,53/100 personas-año;  $p < 0,01$ ). Los pacientes que mostraron menores tasas de hemorragia mayor fueron los tratados con Dabigatran (1,92/100 personas-año frente a 2,90/100 personas-año en Apixaban y 3,01/100 personas-año en Rivaroxaban,  $p < 0,01$ ). La mortalidad no ajustada, en el grupo de Apixaban fue de 8,04/100 personas-año, fundamentalmente a expensas de la mortalidad no cardiovascular, seguido de aquellos que recibieron Dabigatran (5,94/100 personas-año) y de Rivaroxaban (4,96/100 personas-año) ( $p < 0,01$ ). Sin embargo, tras realizar análisis de regresión de Cox multivariante, ninguno de los ACOD resultó predictor independiente de eventos clínicos ( $p > 0,05$ ).

**Conclusiones:** La prescripción de los anticoagulantes directos difiere en función de las características clínicas basales. De este modo, los pacientes con mayor edad y comorbilidades y, por tanto, mayor riesgo tromboembólico y hemorrágico reciben Apixaban, mientras que Dabigatran es pautado en los más jóvenes y con mejor función renal. En nuestra población no se evidenciaron diferencias en cuanto a la efectividad y seguridad de los diferentes anticoagulantes directos. Sin embargo estos hallazgos deben interpretarse con cautela dado el bajo tamaño muestral que limita la potencia estadística.

### CO-173 ¿Se dosifican de manera adecuada los anticoagulantes orales de acción directa en nuestro medio?

Navarro Almenzar B., Cerezo-Manchado J. J., García-Candel F., Moya Arnao M., Martínez Marín A., Fernández Poveda E., Cabañas Perianes V., Blanquer Blanquer M., Berenguer Piqueras M., Salido Fierrez E., Pérez López R., Moraleda Jiménez J. M., Caro Martínez C.S., Andreu Cayuelas J. M., Elvira Ruiz G., Flores Blanco P. J., Albendín Iglesias H., López Cuenca Á., Rodríguez Serrano A. I., García Alberola A., Bailén Lorenzo J. L., Manzano Fernández S.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. Universidad de Murcia. Murcia

**Objetivos:** Evaluar las pautas de utilización de los ACODs y describir la frecuencia y predictores de recibir dosis inadecuadas en nuestro medio.

**Material y métodos:** Desde enero de 2013 a diciembre de 2014 se incluyeron 973 pacientes con FA no valvular que iniciaron un anticoagulante oral directo en tres áreas de salud. Las dosis de los ACODs fueron clasificadas como infradosis o sobredosis en base a los criterios establecidos en las guías de práctica clínica.

**Resultados:** Durante el periodo de inclusión se incluyeron un total de 973 nuevas prescripciones: 505 (51,9%) Rivaroxaban, 188 (19,3%) Dabigatran y 280 (28,8%) Apixaban. Recibieron dosis inadecuadas 305 pacientes (32,3%), de los cuales 249 (82%) fueron infradosificados y 56 (18%) fueron sobredosificados. La distribución de las dosis inadecuadas en función del fármaco nos muestra que los pacientes que recibieron rivaroxaban presentaron mayor porcentaje de infradosis (32,1% frente a 25,1% de Apixaban y 12,4% de Dabigatran;  $p < 0,05$ ), mientras que los pacientes que estaban en tratamiento con dabigatran presentaron mayor frecuencia sobredosis (13,5% frente a 6,2% de Rivaroxaban y 0,4% de Apixaban;  $p < 0,05$ ). En el análisis de regresión logística multivariante, los predictores de recibir dosis inapropiadas fueron la edad (por año, OR = 1,08; IC95% 1,05-1,11;  $p < 0,001$ ), el antecedente de ictus y/o AIT (OR = 0,52; IC95% 0,34-0,79;  $p = 0,002$ ) y los niveles de hemoglobina (por g/dL, OR = 0,90; IC95% 0,82-0,99;  $p = 0,046$ ).

**Conclusión:** Una proporción importante de pacientes en nuestro medio reciben dosis de ACODs inapropiadas, predominando la infradosis. La edad avanzada, la anemia y la ausencia de antecedentes de ictus y/o AIT fueron predictores de uso de dosis inapropiadas. Estos resultados son acordes a los resultados de estudios previos que muestran un alto uso de dosis inapropiadas en práctica clínica real. Son necesarios más estudios para establecer la relación entre las dosis inapropiadas y los eventos clínicos.

### CO-174 Estudio comparativo del tratamiento anticoagulante para la fibrilación auricular no valvular en población oncológica

Varela Magallón A., Johansson E., Oristrell Santamaría G., Limeres Freire J., Pons Escoll V., Rodríguez López S., Bosch Albareda F., Santamaría Ortiz A.

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

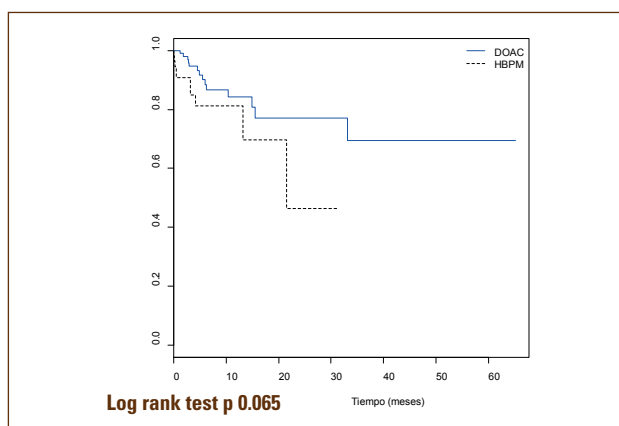


**Introducción:** La terapia anticoagulante para la fibrilación auricular no valvular (FANV) en población oncológica, especialmente en quienes reciben inmunoterapia concomitante, es una situación de interés clínico. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son el tratamiento de elección a pesar de no tener indicación para la prevención primaria del ictus en pacientes con FANV. Los anticoagulantes de acción directa (DOAC) han demostrado su efectividad y seguridad para la FANV. No obstante, no hay datos sobre su uso en pacientes oncológicos con FANV quienes requieren un manejo personalizado.

**Métodos:** Se incluyen pacientes con cáncer activo (CA) y FANV en tratamiento con DOAC o HBPM desde 2011 hasta 2016 en nuestro centro con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de cada anticoagulante. Todas las neoplasias hematológicas con menos de 2 años de remisión completa se consideran CA. Los eventos hemorrágicos se clasifican según los criterios de la ISTH. Se realiza un estudio de interacciones farmacológicas antes de escoger el tratamiento anticoagulante.

**Resultados:** De 152 pacientes, 96 en tratamiento con DOAC (10 con Dabigatran, 34 Rivaroxaban, 40 Apixaban y 12 Edoxaban) y 56 con HBPM. Las características demográficas y los tipos de cáncer y terapias antineoplásicas están resumidas en las **tablas I y II**, respectivamente. La media de tiempo de tratamiento es 12.8 vs. 6.1 meses (DOAC vs. HBPM,  $p < 0.001$ ). El 57% vs. 75% de los pacientes recibían terapia antineoplásica concomitante (DOAC vs. HBPM,  $p 0.02$ ). El tratamiento anticoagulante previo más frecuente es el acenocumarol (DOAC 54% vs. HBPM 48%,  $p 0.47$ ). Durante el seguimiento, se reporta 1 ictus en la cohorte DOAC, 4 eventos tromboembólicos en la cohorte HBPM y 14% vs. 17% de eventos hemorrágicos (DOAC vs. HBPM,  $p 0.60$ ). La supervivencia libre de evento hemorrágico no es significativa entre cohortes (DOAC vs. HBPM,  $p 0.06$ ) (**Figura 1**). La mortalidad es secundaria a la progresión de la neoplasia en todos los casos.

**Conclusiones:** El tratamiento anticoagulante con DOAC para pacientes con FANV y CA tiene un perfil de efectividad y seguridad similar al de HBPM. Se requieren ensayos clínicos para validar estos datos.



**Figura 1.** Supervivencia libre de evento hemorrágico.

**Tabla I. Características demográficas**

	DOAC (n = 96)	HBPM (n = 56)	P
Género (varón)	52	31	0.886
Edad (años)	79	75	0.006
CHA2DS2-VASC (mediana)	4	4	
HAS-BLED (mediana)	3	2	
Hipertensión arterial	77	44	0.810
Diabetes mellitus	30	17	0.908
Insuficiencia cardíaca	31	21	0.517
Cardiopatía isquémica	13	9	0.674
Arteriopatía	5	6	0.242
Ictus previo	14	6	0.480

**Tabla II. Tipos de cáncer**

Tipos de cáncer	DOAC (n = 96)	HBPM (n = 56)	p	Agentes antineoplásicos	DOAC (n = 55)	HBPM (n = 42)	p
Cáncer de mama	17	9	0.793	Antimitóticos	5	8	0.166
Cáncer de pulmón	6	8	0.128	Antimetabolitos	9	13	0.093
Cáncer de tracto digestivo	16	12	0.475	Platinos	3	9	0.023
Cáncer de próstata	11	3	0.168	Hormonoterapia	21	4	<0.001
Cáncer urotelial	8	4	0.789	Alquilantes	5	9	0.096
Síndromes linfoproliferativos	17	9	0.793	Inhibidores tirosina quinasa	11	7	0.672
Gammapatías monoclonales	9	6	0.792	Anticuerpos monoclonales	18	17	0.432
Otras	28	13	0.415	Agentes inmunomoduladores	5	8	0.166
				Otros	16	11	0.750

### CO-175 Una nueva estrategia fibrinolítica en un modelo experimental de ictus isquémico asociado a diabetes

Navarro-Oviedo M.<sup>1</sup>, Roncal C.<sup>1</sup>, Zandio B.<sup>2</sup>, Rodríguez J. A.<sup>3</sup>, Páramo J. A.<sup>1</sup>, Muñoz R.<sup>2</sup>, Orbe J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Aterotrombosis. Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Pamplona. <sup>2</sup>CIBER Cardiovascular (CIBERCV). Instituto de Salud Carlos III. España. <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

**Introducción:** La reperusión temprana del tejido isquémico con activador tisular del plasminógeno (tPA) es el único tratamiento aprobado en pacientes con ictus isquémico agudo. La diabetes es un factor de riesgo que aumenta 2-3 veces la incidencia del ictus isquémico. La eficiencia de recanalización del tPA en estos pacientes se ha asociado con una menor eficacia y con un aumento del riesgo de hemorragia cerebral. Basándonos en datos previos de nuestro grupo que demuestran un efecto fibrinolítico y neuroprotector de la metaloproteína-10 (MMP10) en un modelo murino de ictus isquémico (Orbe *et al.*, Cardiovasc Res 2017), hemos analizado si el uso de la MMP10 reduce el daño cerebral en el ictus isquémico asociado a diabetes.

**Material y métodos:** Se indujo diabetes tipo I a ratones C57BL/6 con una dosis de estreptozotocina (180 mg/kg) y dos semanas más tarde se llevó a cabo el modelo de ictus isquémico por inyección de trombina en la arteria cerebral media. Evaluamos el efecto del tratamiento con MMP10 recombinante (6,5 µg/kg), tPA (10 mg/Kg) o tPA/MMP10 midiendo el daño cerebral y distintos parámetros hemostáticos [complejos trombina/antitrombina (TAT), inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) e inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1)] a las 24 h y 3 días tras la isquemia.

**Resultados:** El tratamiento con MMP10 solo o en combinación con tPA redujo el volumen de lesión 24 h después de la isquemia ( $p < 0,05$ ), mientras que el tPA no lo modificó. A día 3, todos los tratamientos mostraron una reducción en el volumen del infarto comparados con el salino ( $p < 0,05$ ), aunque la reducción fue máxima en aquellos que recibieron la combinación tPA/MMP10 ( $p < 0,05$ ). Además, tras la terapia combinada, se observó un descenso en la degeneración neuronal tanto a las 24 h como a los 3 días tras la isquemia ( $p < 0,05$ ). El estudio de los parámetros de coagulación y fibrinólisis mostró un descenso significativo en los niveles plasmáticos de TAT en los ratones tratados con MMP10 o tPA/MMP10 24 h tras la inducción de la isquemia ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias en la actividad de TAFI y PAI-1 tras los diferentes tratamientos.

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que los tratamientos con MMP10 o tPA/MMP10 son más eficaces que el tPA reduciendo el tamaño del infarto y la degeneración neuronal tras un ictus isquémico asociado a diabetes. Además, estos tratamientos disminuyen la generación de trombina lo que sugiere que la MMP10 podría tener un efecto fibrinolítico y antitrombótico en el tratamiento del ictus isquémico.

*Fuentes de financiación:* Ministerio de Economía y Competitividad P115/01807, Programa de la Unión Europea FEDER [CIBERCV (CB16/11/00371)]; Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH); Gobierno de Navarra (02/2015) y Fundación Patrimonio Praga.

### CO-176 CM-352: un nuevo agente antifibrinolítico inhibidor de metaloproteinasas en la hemorragia intracraneal

Navarro-Oviedo M.<sup>1</sup>, Wu N.<sup>1</sup>, Asurmendi B.<sup>1</sup>, Belzunce M.<sup>1</sup>, Irisarri A.<sup>2</sup>, Rabal O.<sup>3</sup>, Zandio B.<sup>2</sup>, Páramo J. A.<sup>4</sup>, Muñoz R.<sup>5</sup>, Orbe J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Aterotrombosis. Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Pamplona. <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. <sup>3</sup>Plataforma de Desarrollo de Moléculas Pequeñas, CIMA. Pamplona. <sup>4</sup>CIBER Cardiovascular (CIBERCV). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

**Introducción:** La hemorragia intracraneal (HIC) supone el 10-15% de todos los ictus y conlleva una gran morbimortalidad. Se han implicado diversos componentes del sistema hemostático, la inflamación y las metaloproteinasas (MMPs). El CM-352 es un nuevo agente antifibrinolítico inhibidor de MMPs que reduce el crecimiento del hematoma y la lesión cerebral en modelos experimentales de HIC. El objetivo de este trabajo es determinar el efecto del CM-352 sobre la dinámica de formación y composición del coágulo de pacientes con HIC.

**Métodos:** Se recogieron muestras de sangre de 18 pacientes con HIC (11 de etiología hipertensiva y 7 de angiopatía amiloide) a su ingreso en la Unidad de Ictus y a las 24 h. Mediante tromboelastometría (ROTEM®) en presencia y ausencia de CM-352 (1,5 µM), se analizó la influencia del inhibidor en la cinética de formación del coágulo, que se recuperó e incluyó en parafina para estudios inmunohistoquímicos. Se determinó el contenido de leucocitos, plaquetas, fibrinógeno y marcadores de activación neutrofilica (histona H3 citrulinada, NETs) y se analizó su asociación con los parámetros clínicos, bioquímicos y de imagen de los pacientes.

**Resultados:** En los pacientes con HIC de etiología hipertensiva el crecimiento del hematoma y el estado inflamatorio fue mayor que en la amiloidea. Los pacientes de etiología amiloidea presentaron una mayor incidencia de hemorragia subaracnoidea ( $p < 0,05$ ). No observamos diferencias en los parámetros de cinética de formación del coágulo entre las distintas etiologías, ni por acción del CM-352. Sin embargo, la histología del trombo mostró un descenso significativo en la densidad de fibrinógeno en los pacientes con etiología amiloide en comparación con la hipertensiva ( $p < 0,05$ ) así como un descenso en la densidad de NETs en los obtenidos a las 24 h tratados con CM-352 en pacientes con HIC hipertensiva. La densidad de NETs y de leucocitos se asociaron de forma positiva con los niveles de glucosa ( $r = 0,585$ , y  $r = 0,518$  respectivamente,  $p < 0,01$ ) y la densidad de NETs fue mayor en los pacientes dislipémicos ( $p = 0,01$ ).

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que el CM-352 no modifica *ex vivo* los parámetros hemostáticos en pacientes con HIC, pero su administración tras 24 h podría tener efectos antiinflamatorios mediados por la reducción de NETs.

*Fuentes de financiación:* Ministerio de Economía y Competitividad P115/01807, Programa de la Unión Europea FEDER; Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH); Gobierno de Navarra (02/2015) y Fundación Patrimonio Praga.



# Pósteres



## Trombosis

### PC-355 Trombosis ovárica. ¿Es una entidad más frecuente de lo que parece?

De Brabandere C., Sánchez Argüello D., Sarasa Valdes M., Fernández Canal C., Chamorro Chamorro P., Vigil Doblas P., Pérez Martínez N., Sánchez Matías S., Torres Varona J., Fernández Álvarez C., Robles Marina V.

Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón

**Introducción:** La trombosis de la vena ovárica es una rara, pero importante complicación que puede producirse en el puerperio, tras cirugía pélvica o en relación con otras entidades. Afecta más frecuentemente a la vena ovárica derecha. La manifestación más habitual es fiebre elevada sin focalidad conocida asociada a dolor abdominal. Se puede confundir, por tanto, con patologías como endometritis, apendicitis, pielonefritis o abscesos tuboováricos. Ha de iniciarse tratamiento anticoagulante con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) de manera precoz para evitar posibles complicaciones. Se presentan tres casos de trombosis de la vena ovárica diagnosticados en nuestro centro hospitalario, durante el verano de 2016, uno en relación a cirugía pélvica y dos durante el postparto.

#### Casos clínicos:

**Caso clínico 1:** Mujer 39 años múltipara. Apendicectomía por apendicitis aguda el 31-06-2016. Ingresa el 29-07-2016 por dolor epigástrico intenso. Ecografía abdominal normal. Evoluciona desfavorablemente con analgesia. TAC abdominal con ausencia de permeabilidad de la vena ovárica derecha compatible con trombosis de la misma. Se inicia tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas, presentando buena evolución por lo que es dada de alta con tratamiento anticoagulante durante 3 meses.

**Caso clínico 2:** Mujer 45 años puérpera de 6 días. Ingresa el 25-07-2016 por dolor abdominal en fosa iliaca derecha de tres días de evolución y fiebre. En TAC abdominal se observa trombosis en vena gonadal derecha. Inicia tratamiento con HBPM dosis terapéuticas y ceftriaxona. Es alta con tinzaparina 10.000 unidades al día durante un mes y posteriormente continua con 4.500 UI diarias hasta completar 3 meses. En noviembre, TAC abdominal normal y estudio de trombofilia negativo.

**Caso clínico 3:** Mujer de 34 años, tercigesta, con antecedente de dos cesáreas. Es derivada por placenta previa en la semana 25 de gestación. En ecografía del tercer trimestre: placenta previa oclusiva total de predominio anterior que se extiende por cara posterior, múltiples lagunas vasculares, adelgazamiento miometrial y pérdida del halo subendometrial; compatibles con acretismo placentario. Ante sospecha de invasión placentaria de órganos vecinos (placenta pércreta), se decide realizar cesárea programada asociando histerectomía. Durante la intervención, presenta como complicación hemorragia masiva, precisando sutura de desgarramiento vesical e ingreso posterior en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por shock hemorrágico secundario

y síndrome coronario agudo. En postoperatorio presenta fistula vesico-vaginal, ante mala evolución de la misma, se realiza TAC abdominal donde se diagnostica de trombosis pulmonar bilateral y de vena ovárica derecha. Se inicia tratamiento antibiótico empírico y anticoagulación con HBPM dosis terapéuticas asociadas a acenocumarol hasta INR en rango, manteniendo tratamiento con anti-vitamina-K durante 6 meses con buena evolución.

**Discusión:** La trombosis de la vena ovárica es una enfermedad de localización atípica, infrecuente, potencialmente grave e infradiagnosticada, por lo que muy importante la elevada sospecha clínica ante una paciente, habitualmente en el postparto, que presente fiebre prolongada y dolor abdominal, sobre todo si está localizado en fosa iliaca derecha. Para su confirmación, y diagnóstico diferencial, se debe solicitar una prueba de imagen, siendo el TAC el Gold estándar, para iniciar de manera precoz el tratamiento anticoagulante y evitar el posible desenlace fatal.

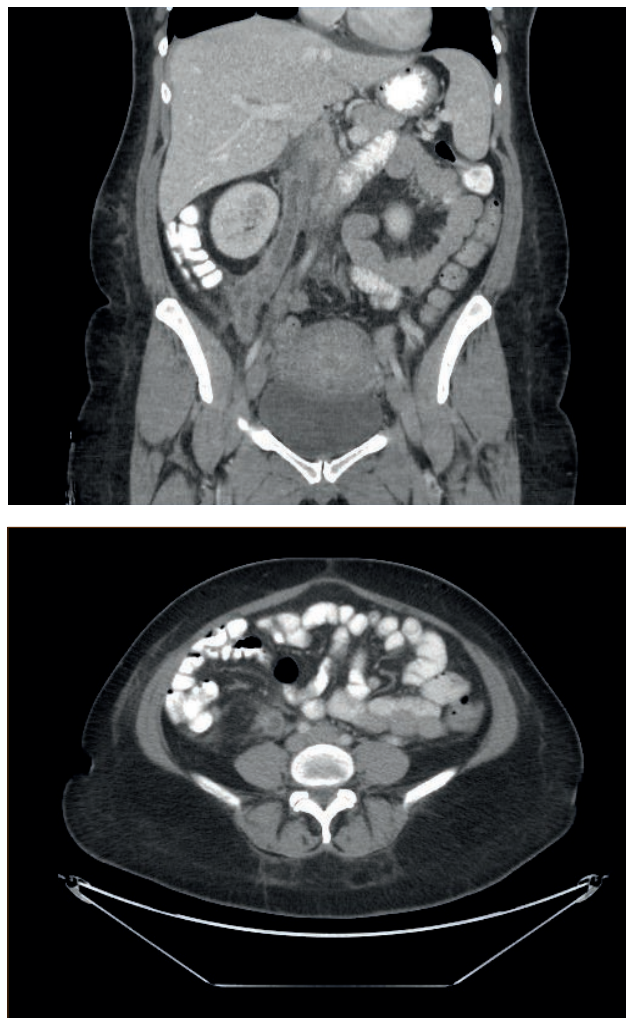


Figura 1

### PC-356 La calidad de la anticoagulación en TVP de miembros superiores y el riesgo de recidiva: ¿una relación lineal?

Acosta Fleitas C., Navarro García N., González Pinedo L., Cruz Cruz N., Gil Díaz A., Quintana Paris L., Gómez Casares M. T., Molero Labarta T.

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

**Introducción:** La trombosis de miembros superiores (TVPMS) supone un 10% de todas las trombosis. Se ha observado un incremento de su frecuencia por el mayor uso de catéteres venosos centrales y marcapasos. A diferencia de la TVP de miembros inferiores, los pacientes suelen ser más jóvenes, delgados, con mayor probabilidad de padecer cáncer y menor frecuencia de trombofilia. Las TVPMS se localizan preferentemente en el MS izquierdo, probablemente por razones anatómicas. Las estrategias terapéuticas incluyen: tratamiento anticoagulante parenteral, oral (TAO), trombolisis, intervención mecánica con catéter y procedimientos quirúrgicos.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con TVPMS (2005-2016) para evaluar las características clínicas de los mismos, así como analizar si el control de INR tenía influencia en el desarrollo de complicaciones. Dentro del análisis descriptivo se incluyeron, entre otros, comorbilidades, factores desencadenantes, tratamiento y complicaciones. Como objetivo secundario, se valoró si la escala SAME-TT2-R2 (que predice la calidad del control de anticoagulación de los pacientes con FA), podría servir de la misma manera para los pacientes con TVPMS.

**Resultados:** 66 pacientes (remitidos a hematología para inicio de TAO) fueron estudiados (27 mujeres y 39 varones). La edad media de la muestra fue de 49.02 años. La mayor parte de los episodios ocurrieron de manera ambulatoria (69.2%). Los pacientes tenían pocas comorbilidades (media de I. Charlson 1.42) destacando el tabaquismo (43.8%), HTA (34.8%), depresión (12.1%) y neoplasia localizada (12.1%). La mayoría de las TVP fueron secundarias. Se relacionaron fundamentalmente con inserción de catéter (37.9%), cirugía (22.7%), neoplasia activa (9.1%) y traumatismo (6.1%). El estudio de trombofilia se realizó solo en 39 pacientes, de los cuales 5 fueron positivos. Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con HBPM. La media de días de tratamiento fue de 29.22, siendo la moda de 10 días. 59 pacientes pasaron a tratarse con AVK. Se calculó el tiempo en rango terapéutico (TTR) y la puntuación del SAME-TT2-R2 en aquellos pacientes que estuvieron un mínimo de 6 meses con AVK (n = 49). La media de TTR de los primeros 6 meses fue de 45.77. Solo 15 pacientes presentaron TTR > 60%. Sin embargo, no se observó un número significativo de recidivas ni de complicaciones asociado al mal control de la anticoagulación. Si analizamos los 5 pacientes que presentaron recidiva, 4 de ellos tenían TTR < 40%. No encontramos correlación entre el SAME-TT2-R2 y el TTR.

**Conclusiones:** La TVPMS es una entidad poco frecuente. Hay escasos estudios, por lo que no ha sido posible establecer la duración óptima de tratamiento anticoagulante y se extrapolan los datos de TVP de MMII. Tomando en consideración nuestros resultados, el mal control de la anticoagulación y la escasez de recidivas, suponemos que alargar el tiempo de TAO, no repercute

en un mayor beneficio para el paciente. No obstante, es necesario realizar estudios controlados que validen el tiempo óptimo de anticoagulación y desarrollar escalas capaces de predecir la calidad de anticoagulación con AVK de los pacientes con TVPMS, por si fueran candidatos de tratarse con HBPM u otros anticoagulantes.

### PC-357 Influencia del tiempo de doble antiagregación sobre la respuesta plaquetaria en pacientes con *stent* recubierto y convencional

Hernández A., Díez J. L., Moscardó A., Latorre A., Santos M.ª T., Vallés J.

Instituto de Investigación Sanitaria Hospital La Fe. Valencia

**Introducción:** Tras el implante de un *stent* coronario el incremento de la función plaquetaria está asociada a la aparición de nuevos accidentes vasculares trombóticos. Las guías clínicas recomiendan la administración de doble antiagregación (DA) durante 6-12 meses tras la implantación de un *stent* recubierto; sin embargo, en pacientes con riesgo de sangrado se contraindica la DA prolongada y la utilización de *stent* convencional (no recubierto) ofrece una alternativa ya que la DA solo es necesaria durante un mes.

**Objetivo:** Estudiar la función plaquetaria en pacientes con DA al mes y a 1 año desde el implante de *stent* recubierto o no recubierto.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, observacional y doble ciego de la función plaquetaria en tres grupos de pacientes: 20 pacientes con enfermedad coronaria isquémica estable y *stent* no recubierto (grupo 1); 31 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y *stent* no recubierto (grupo 2) y 31 pacientes estables y *stent* recubierto con everolimus (grupo 3). Se administró DA (aspirina 100 mg/d y clopidogrel 75 mg/d) durante 1 mes en el grupo 1 y durante 1 año en los grupos 2 y 3. Se estudió la agregometría óptica inducida por ácido araquidónico, ADP, TRAP, colágeno, epinefrina y U46619 y el reclutamiento plaquetario en sangre total (colágeno 1 µg/mL).

**Resultados:** Agregación: no se observaron diferencias funcionales entre los grupos al mes de tratamiento. Al comparar la función plaquetaria al mes y 1 año de DA se observó una disminución de la agregación al colágeno al año en el grupo 2 ( $p < 0,05$ ), mientras que en el grupo 3 (*stent* recubierto) se detectó un incremento a la agregación con TRAP ( $p < 0,005$ ) y una tendencia a aumentar también con ADP, colágeno y U46619 al año de tratamiento. El reclutamiento a 1 mes de tratamiento fue mayor en el grupo 2 que en el 3 ( $p < 0,05$ ). Al comparar al mes y 1 año el grupo 3 mostró un incremento significativo del reclutamiento ( $p < 0,05$ ) al año, hecho no observado en el grupo 2.

**Conclusiones:** La función plaquetaria no es constante a lo largo del tiempo tras el implante de *stent*. A tiempos cortos de tratamiento los pacientes con SCA y *stent* convencional presentan mayor reclutamiento que los pacientes estables. A tiempos largos los pacientes con *stent* recubierto incrementan su reactividad plaquetaria respecto a los pacientes con *stent* convencional.

Esto sugiere la conveniencia del estudio de la función plaquetaria individualizada.

### PC-358 Solicitud de estudios de trombofilia, ¿cuándo y a quién?

López González L., Calviño Suárez M., Fontanes Trabazo E., Lorenzo Vizcaya Á., Varela Pérez M., Holgado del Águila P., Lavilla Rubira E., Sánchez Sánchez M. J., Vázquez Fernández R., Cobas Freire Á., Ferrero Díaz S., Arias Sampedro J.

Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

**Introducción:** La trombofilia es una entidad multigénica y multifactorial, hereditaria o adquirida, que consiste en un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, lo que se traduce en una tendencia al desarrollo de episodios trombóticos. Las indicaciones y los métodos actuales para cribado de trombofilia son ampliamente conocidos. Nuestro objetivo es comprobar si se respetan las indicaciones de estudio y si los hallazgos suponen un cambio de actitud terapéutica.

**Métodos:** Se revisan los estudios realizados en nuestro centro desde diciembre de 2010 hasta septiembre de 2016, evaluándose los parámetros descritos en **tabla I**. Se valora el servicio petionario y el motivo de solicitud, además de analizar variables epidemiológicas, presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), presencia de trombosis y recurrencias. Finalmente se valora si el estudio modifica la actitud terapéutica y si ha existido valoración por parte del servicio de Hematología. Los datos han sido analizados con el programa STATA 14.

Nº alteraciones	0	1	2	3 o más
Trombosis	41,72%	50,78%	52,5%	70,9%

**Resultados:** Se realizaron 556 estudios de trombofilia, con resultado negativo en el 29.5% y resultado positivo en el 70.5%. Los servicios solicitantes se detallan en la **tabla II**. Los motivos de solicitud fueron trombosis (50.6%), estudio familiar (21.1%), abortos (15.2%), hallazgo analítico (3%), otros (7.8%) y desconocido (2.3%). Entre los pacientes con ETV, únicamente un 11.21% habían presentado dos o más eventos antes del estudio. En la **tabla III** se refleja la relación entre ocurrencia de trombosis y número de alteraciones en el estudio de trombofilia. En nuestro estudio no se objetiva relación entre el número de FRCV y la positividad del estudio. Se relacionaron con un cambio en la actitud terapéutica de forma global un 33.95% de los estudios, y en concreto, un 58.82% de los solicitados por Hematología, 33.81% de Medicina Interna, 23.33% de Ginecología, 15.87% de Neurología y 30.93% Otros. Finalmente, un 40.8% de los pacientes fueron valorados en consulta externa de Hematología y solo un 11.6% recibieron nuestra valoración en el momento agudo.

**Conclusiones:** Las indicaciones de solicitud de estudios de trombofilia son de utilidad si aportan beneficio clínico a los pacientes, bien sea en detectar la etiología del evento o en la toma de decisiones terapéuticas. En nuestra experiencia, se valida el papel del hematólogo en el conocimiento e interpretación de dichos estudios.

Sexo	59,17% mujeres, 40,83% hombres
Edad ( años)	Media 42,69 años, SD 15 (1,94 : 91,72)
Leucocitos >15.000/mm <sup>3</sup>	1,55%
Plaquetas > 350.000/mm <sup>3</sup>	6,5%
Fibrinógeno Claus > 550 mg/dl	0,37%
Ratio TP >1.3	1,81%
Ratio TTPA > 1.3	3,43%
Factor VIII > 150 %	39,34%
Proteína C < 80%	10,09%
Proteína S < 60 %	11,72%
Antitrombina III < 80%	4,24%
ACA IgM >10	10,35%
ACA IgG > 10	3,14%
B2 microglobulina IgM > 7	2,76%
B2 microglobulina IgG > 7	1,4%
Anticoagulante lúpico	5,69%
Protrombina G20210A	9,74%
Factor V Leiden	8,97%

Servicio solicitante	
Medicina Interna	25,64%
Hematología	18,68%
Ginecología y Obstetricia	16,85%
Neurología	11,72%
Atención Primaria	6,59%
Neumología	5,13%
Cirugía Vascular	2,20%
Reumatología	0,55%
Otros	8,79%
No valorable	3,85%

### PC-359 Pseudo-púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) durante el tratamiento de hepatitis C con sofosbuvir y ledipasvir

Palricas Costa A.<sup>1</sup>, Marques Da Costa P.<sup>2</sup>, Oliveira A.<sup>1</sup>, Conceição L.<sup>3</sup>, Cortez-Pinto H.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Inmuno-hemoterapia, <sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, y <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital de Santa María. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Lisboa, Portugal. <sup>4</sup>Servicio de Gastroenterología e Hepatología. Hospital de Santa María. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa, Portugal

**Introducción:** La PTT es una enfermedad hematológica grave, rara, caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, síntomas neurológicos, insuficiencia renal y fiebre, siendo fatal si no se trata adecuadamente. En raras ocasiones existen casos de pseudo-PTT caracterizados por alteraciones hematológicas potencialmente mortales causadas por deficiencia severa de vitamina B12 (B12), que se caracteriza por disnea, astenia, neuropatía periférica, trombocitopenia y anemia hemolítica asociada con numerosos esquizocitos. El reconocimiento y tratamiento de deficiencia de B12 son cruciales, ya que es una causa reversible de insuficiencia de la médula ósea (MO) y de desmielinización del sistema nervioso. Los autores presentan un caso de un paciente con anemia sintomática seguido en el Hospital de Día de Inmuno-Hemoterapia (HDIH) para soporte transfusional.

**Métodos:** Recogida de datos clínicos prospectivamente de un paciente seguido en consulta de HDIH, Hospital de Santa María, en 2017.

**Resultados:** Hombre de 76 años, caucásico, que fue referenciado por el SU por anemia grave sintomática con necesidad de soporte transfusional, y con hipótesis diagnóstica de PTT, evidenciado a la 12ª semana de tratamiento con Sofosbuvir + Ledipasvir. El paciente presentaba fatiga y disnea para esfuerzos ligeros y anorexia con evolución de 3-4 semanas. Negaba pérdidas hemáticas, melenas, cefaleas, lipotimia o manifestaciones neurológicas. En el examen objetivo presentaba palidez muco-cutánea y glositis. En los antecedentes personales relevantes: a) enfermedad hepática crónica en el contexto de hepatitis C; b) HTA; y c) psoriasis. Se observó pancitopenia (no existe al inicio del tratamiento antiviral), en particular anemia macrocítica, LDH muy aumentada (3589 UI/L), creatinina aumentada (1,21 mg/dL), bajos niveles de cobalamina (< 50 pg/mL) e hiperhomocisteinemia. El frotis de sangre periférica mostraba esquizocitos, dacriocitos y anisopoiquilocitosis sugestivo de microangiopatía trombótica. El mielograma presentaba MO hiperplásica con hiperplasia de la serie eritroide compatible con anemia hemolítica. La gastritis atrófica autoinmune fue descartada después de la investigación de Ac anti-FI y Ac anti-células parietales negativa. Después de la discusión del caso junto con hematología, se consideró como hipótesis diagnóstica más probable deficiencia grave de B12, habiéndose iniciado terapia de suplementación con B12 y ácido fólico. Se ha observado una rápida mejoría clínica y normalización de los parámetros hematológicos.

**Conclusiones:** En este caso se pretende enfatizar la importancia de excluir la deficiencia de B12 y la gastritis atrófica autoinmune en pacientes con presentación clínica y de laboratorio sugestiva de PTT y pancitopenia, que fue totalmente reversible después de

una terapia adecuada sin necesidad de recurrir a procedimientos invasivos, especialmente plasmaféresis. De notar la asociación temporal con la terapia para Hepatitis C (Sofosbuvir + Ledipasvir) que puede ser un factor causal, aunque no hay descripción previa en la literatura. Hasta ahora, existen pocos casos descritos de pseudo-PTT por deficiencia grave de B12, siendo esta una entidad clínica rara, poco documentada. La anemia hemolítica asociada a trombocitopenia y esquizocitos es sugestiva de PTT. Sin embargo, estos hallazgos pueden ocurrir en el contexto de deficiencia de B12. La suplementación de B12 lleva a la mejora de los valores hematológicos en todos los pacientes con pseudo-PTT. Los niveles de LDH muy aumentados (> 2500 IU/L) y reticulocitopenia son fuertemente sugestivos de pseudo-PTT y debe alertar al clínico para la detección de deficiencia de B12.

### PC-360 Profilaxis antitrombótica en pacientes sometidos a trasplante renal

Morán Sánchez J., de Cos Höhr M. C., Santisteban Espejo A., Yera Cobo M., Rodríguez Serván I., López Rodríguez R., Bernal Cerezo J., Garrastazul Sánchez M. P.

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

**Introducción:** los pacientes con enfermedad renal presentan un aumento del riesgo hemorrágico por los efectos de la uremia sobre el funcionalismo plaquetario, pero también tendencia a la hipercoagulabilidad, en parte atribuible a un estado inflamatorio sostenido. El trasplante renal es el mejor tratamiento en la insuficiencia renal terminal, pero su éxito se puede ver dificultado por complicaciones como la trombosis. Existen numerosas guías de tratamiento y profilaxis de ETEV en la población, pero no en este grupo de pacientes. La incidencia de ETEV en receptores de trasplante renal esta descrita entre 6,2-18,1%, con trombosis de vena/arteria renal entre 1%-6%, contribuyendo en un 45% a pérdida temprana del injerto. La recurrencia tras primer episodio es mucho mayor en estos pacientes respecto a pacientes no nefrópatas (50% vs 10%). Además de los conocidos factores de riesgo de ETEV como edad y cirugía, el aumento de estado inflamatorio y los corticoides aumentan el riesgo. Otros factores son la infección, riñón poliquístico, diálisis peritoneal, donante cadáver, cardiopatía isquémica, hipoalbuminemia y antecedentes de ETEV.

La HBPM es el tratamiento de elección en la prevención de ETEV a pesar de que su principal vía de eliminación es renal, siendo ClCr < 30 ml/min el umbral para reducir dosis.

**Método:** Evaluar la incidencia de trombosis en los trasplantes renales realizados en nuestro hospital durante el año 2016, los factores de riesgo vascular y la realización de profilaxis antitrombótica.

**Resultados:** Analizamos 74 trasplantes realizados en 73 pacientes, 45 hombres y 28 mujeres, con edades comprendidas entre 26 y 77 años. El 95% provenían de donante cadáver. Las patologías de base fueron: 9 nefropatías diabéticas, 16 nefroangioesclerosis, 13 poliquistosis, 15 glomerulopatías, 1 neoplasia renal y 19 de otras causas (infecciosa, congénita, intersticial, farmacológica o no filiadas). 96% de pacientes presentaban al menos 1 FRCV y 16,5% antecedentes trombóticos (3 de ellos de vena renal). 12 pacientes (16,4%) recibieron profilaxis con HBPM (Enoxaparina 20-40 mg/24 h o



Tinzaparina 2500-4500/24 h), la mayoría por antecedentes de ETE sin detectarse nuevo episodio trombótico asociado al trasplante. En todos se realizó monitorización con aXa.5/73 pacientes (6,8%) presentaron trombosis relacionadas con procedimiento: 3 de vena renal y 2 TVP en MMII. Todos tenían más de 59 años, varios FRCV y habían recibido trasplante cadáver. No recibieron profilaxis antitrombótica. Las patologías fueron nefroangioesclerosis (4/5) y poliquistosis hepatorenal (1/5).

Dos pacientes presentaron sangrado mayor, no recibían antitrombóticos.

#### Conclusiones:

- Los pacientes renales son de elevado riesgo hemorrágico y trombótico, este último probablemente infravalorado. El riesgo trombótico aumenta si edad superior a 50 años y antecedentes de TVP. Se realizan cada vez más en pacientes añosos, por lo que la incidencia de ETEV probablemente aumentará.
- En pacientes seleccionados, utilizamos HBPM con dosis ajustadas (aXa), iniciándola cuando existía seguridad hemostática y recomendando medidas físicas de prevención. Ningún paciente con profilaxis presentó complicaciones hemorrágicas, tampoco trombóticas.
- Los pacientes que presentaron ETEV tenían factores de riesgo cardiovascular, y más de 59 años.
- Dado perfil de riesgo de estos pacientes, recomendamos valoración individualizada y consensuada con Nefrología, del tipo de profilaxis antitrombótica a utilizar, prestando especial atención a los pacientes con antecedentes trombóticos y a los mayores de 50 años.

### PC-361 Trombosis venosa plantar

**Ferrando F., Bonanad S., Blanquer A., Cid A. R., Haya S., Fedec C.**  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Introducción:** La trombosis venosa (TV) plantar representa una rara entidad, con escasos casos descritos. Se presenta con dolor y edema en la región plantar, y/o en cara lateral o medial del pie, asociado a limitación para la deambulación, con importante discapacidad. Se debe tener en cuenta, una vez descartada otras causas más frecuentes como la afección de piel y partes blandas, ósea, nerviosa, y en raros casos por enfermedades sistémicas como las espondiloartropatías seronegativas por enteritis bilateral de la fascia plantar. La etiología de la TV plantar no está del todo clara, asociándose a factores como cirugía, trombofilia (mutación del gen de la protrombina), síndrome antifosfolípido, síndrome paraneoplásico, anticonceptivos orales, y traumatismos (atletas). Es más frecuente en el sexo femenino. El diagnóstico se confirma por ecografía Doppler, sin embargo, este procedimiento es operador dependiente, y cuando se investiga TV, las venas plantares no se exploran de rutina, por lo que en la mayoría de los casos el diagnóstico pasa desapercibido. La RMN con gadolinio representa una herramienta útil para confirmar el diagnóstico, encontrando signos típicos de trombosis plantar tales como edema tisular y defectos de llenado de las venas plantares.

**Caso clínico:** Presentamos una mujer 45 años con seguimiento en Reumatología por LES. Como antecedentes personales de interés: cirugía de varices de pierna izquierda en 2009, tres embarazos

con partos vía vaginal en dos y cesárea en el tercero sin incidencia, y portadora de DIU tipo Mirena (gestágeno, levonorgestrel) como anticonceptivo. Sin historia familiar de trombosis. Se nos remitió para estudio de trombofilia por tromboflebitis plantar. Como factores de riesgo en relación al evento trombótico: el episodio acontece durante el ingreso para tratamiento de nefritis lúpica IIIA tras fracaso terapéutico a micofenolato (por intolerancia a dosis altas), iniciando ciclofosfamida en pauta Eurolupus. Se administra la primera dosis de 500 mg precedida de 3 dosis de 500 mg de metilprednisolona en los días anteriores. Al día siguiente del alta acudió a urgencias por presentar en tobillo izquierdo intenso dolor, edematoso, eritematoso y caliente. En Doppler venoso de miembro inferior izquierdo, se explora sistema venoso profundo y superficial izquierdo, pero sin revisar venas de la planta del pie, descartando TV profunda, y en cuanto al sistema venoso superficial se aprecian dilataciones varicosas del tercio distal de miembro inferior izquierdo y perimaleolar, con leve edema de tejido celular subcutáneo, sin signos de tromboflebitis superficial. En ese momento se opta por AINEs. Ante la sospecha de tromboflebitis plantar, en un control posterior ecográfico, se confirma el diagnóstico y se inicia tratamiento antitrombótico. El estudio de trombofilia fue negativo.

**Discusión:** El tratamiento que recibió fue con HBPM inicialmente a dosis plenas seguidas de acenocumarol hasta completar 3 meses, con buena evolución clínica. Por tanto, la posible asociación en este caso con la TV, es el tratamiento con ciclofosfamida IV + bolus de corticoide en el contexto de LES. Y por otro lado, la trombosis venosa (TV) plantar requiere un alto índice de sospecha y el tratamiento anticoagulante adecuado.

### PC-362 Déficit hereditario de antitrombina: experiencia de nuestro centro

**Domínguez Muñoz M. A., Blum Domínguez A., Jiménez Bárcenas R., Núñez Vázquez R., Pérez Garrido R., Rodríguez Martorell F. J.**

Unidad de Gestión Clínica de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC/Universidad de Sevilla. Sevilla

**Introducción:** El déficit de antitrombina (AT) es una trombofilia con elevado riesgo trombótico que se transmite de forma autosómica dominante (AD). El riesgo de ETEV (enfermedad tromboembólica venosa) aumenta 10 veces respecto a la población general. A los 25-35 años el 50% de los pacientes son sintomáticos. La trombosis se puede presentar de forma espontánea o en situaciones de riesgo. Es fundamental la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y la administración de AT en determinados escenarios. Tras un evento trombótico la anticoagulación se mantiene habitualmente de forma indefinida.

**Objetivo:** Describir las características demográficas, clínicas y analíticas de nuestra cohorte con déficit de AT

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de 19 pacientes diagnosticados de déficit de AT hereditaria, excluyéndose aquellos con déficit adquirido, en un hospital de tercer nivel en el período de tiempo comprendido entre los años 2005-2016.

**Resultados:** Analizamos un total de 19 pacientes diagnosticados de déficit de AT (12 mujeres y 7 hombres) con una mediana de

edad al diagnóstico de 34 años (rango 11-60 años) y una media de nivel de AT de 58% (+/-9,7%). Un 52,6% (n = 10) correspondió a casos sintomáticos; n = 6 se objetivaron en mujeres tras presentar factores precipitantes para la trombosis (1 post operatorio, 1 gestación, 2 en relación con anticonceptivos orales, 1 paraneoplásica) y solo 1 fue idiopática. Los otros casos (n = 4) se presentaron en hombres sin causa desencadenante. Respecto al grupo sintomático el primer episodio trombotico objetivado ocurrió a la edad de 11 años (rango 11-58). El 70% (n = 7) presentaban historia trombotica familiar y 40% (n = 4) tenían familiares portadores de la trombofilia. Respecto a la localización de la trombosis hubo: 1 tromboembolismo pulmonar (TEP), 5 trombosis venosas profundas (TVP), 1 accidente cerebro vascular (ACVA) y 1 trombosis mesentérica; en 2 pacientes hubo coexistencia de TVP y TEP. Actualmente todos permanecen anticoagulados con AVK (n = 7), ACODs (n = 2) o HBPM (n=1) (Tabla I). Los casos asintomáticos (n = 9) corresponden a diagnósticos realizados a raíz de estudio de portadores en parientes de primer grado, por el momento sin eventos tromboticos. En nuestra serie también analizamos un total de 18 embarazos

en 8 mujeres. Se documentaron 4 abortos y ninguna complicación vascular gestacional. En 4 de ellas se utilizó HBPM y aporte de AT periparto; 2 eran portadoras de otras trombofilias (F2-G20201A y MTHFR). En las que no se realizó profilaxis con HBPM, el diagnóstico de trombofilia fue a posteriori de la gestación y dos de estas aún no han presentado eventos tromboticos (Tabla II).

#### Conclusiones:

- En nuestra serie el leve aumento de eventos tromboticos observada en pacientes de sexo femenino podría explicarse por la mayor frecuencia de exposición de las mujeres a factores de riesgo exclusivos de su género (gestación, anticonceptivos).
- La administración de heparina y AT en el momento del parto mejora los resultados obstétricos y previene de la ETV materna.
- Algunos de estos pacientes, a pesar de haber estado en situaciones de riesgo trombotico, no han desarrollado complicaciones lo que confirma el ETV como una enfermedad compleja con interacción de predisposición genética y factores ambientales.

**Tabla I. Características generales pacientes con trombosis**

Paciente	Sexo	Antecedente familiar trombosis	Historia conocida de AT familiar	Factor desencadenante	%AT	Trombosis	Edad
1	Mujer	Sí	No	Anticonceptivos orales	40%	TEP	21
2	Mujer	No	Sí		48%	No	
3	Mujer	Sí	Sí		50%	No	
4	Mujer	Sí	No	Paraneoplásico	60%	TVP	58
5	Mujer	No	No	Idiopático	60%	ACV	39
6	Varón	Sí	Sí	Idiopático	62%	TVP + TEP	44
7	Mujer	Sí	Sí		45%	No	
8	Varón	Sí	Sí		57%	No	
9	Varón	Sí	Sí		49 %	No	
10	Varón	Sí	Sí		60 %	No	
11	Mujer	Sí	Sí		48%	No	
12	Mujer	No	No	ACHO	78%	TVP + TEP	24
13	Mujer	No	Sí		73%	No	
14	Mujer	No	No	Gestación	59%	TVP	32
15	Mujer	Sí	Sí	Post iq	57%	TVP	11
16	Mujer	Sí	Sí		70%	No	
17	Varón	Sí	No	Idiopático	60%	T. mesentérica	45
18	Varón	Sí	Sí	Idiopático	64%	TVP	24
19	Varón	Sí	Sí	Idiopático	62%	TVP	50

Tabla II. Características de las gestantes									
Paciente	AF de trombosis	Hº familiar déficit AT	Trombosis	Gestación	Diagnóstico antes del embarazo	Abortos	Heparina	Tto. sustitutivo con AT	% AT
1	No	Sí	No	G1P1	Sí	0	Sí	Sí	48
2	Sí	Sí	No	G3P2	No	1	No	No	50
3	Sí	No	Sí	G3P3	No	0	No	No	60
4	No	No	Sí	G3P1	No	2	No	No	60
5	Sí	Sí	No	G2P2	No	0	No	No	45
6	Sí	Sí	No	G1P1	Sí	0	Sí	Sí	48
7	No	No	Sí	G3C1	No/Sí	1	No/Sí	No/Sí	70
8	Si	Si	No	G2P2	Sí	0	Sí	Sí	59
Totales	5/8	5/8	3/8	G18P13	4/8	4/8	4/8	4/8	

### PC-363 Trombosis vasculares asociadas al trasplante de progenitores hematopoyéticos

García Sánchez C., Jiménez Ubieta A., Sánchez Pina J. M., Martínez-López J.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Introducción:** La asociación entre neoplasias malignas y trombosis es bien conocida. Además, está demostrado el papel del evento trombotico como factor independiente de mortalidad. Se ha estudiado la incidencia de la misma según de qué neoplasia se trate (5-10% en el mieloma múltiple, 6% en el linfoma, y 5-20% en la leucemia aguda), así como qué tratamiento presenten (Talidomida o Lenalidomida del 23-75%). En la literatura se observa una incidencia trombotica en el trasplante entre 2,5 y 5,7% (siendo la mayoría asociada a catéter). Existen otros factores coadyuvantes relacionados con la trombosis en estos pacientes como son el tipo o infección de catéteres vasculares, EICH, NPT, sumado a los factores tromboticos generales conocidos del resto de la población general.

**Material y métodos:** Se realiza una revisión de 232 pacientes trasplantados de médula ósea en nuestro centro entre los años 2012-2017 (17,6% trasplantes alogénicos y 82,4% trasplantes autólogos). Evaluamos si han padecido un evento trombotico post trasplante. Aquellos que lo presentaron se caracterizaron según enfermedad de base, estado de enfermedad previo al trasplante, tipo de trasplante, acondicionamiento y tiempo transcurrido post-trasplante hasta el evento. También se registraron los factores tromboticos específicos de estos pacientes (EPO, catéter vascular, tipo de catéter, lugar de inserción, infección asociada a catéter, anticoagulación, NPT, EICH, Número de plaquetas) y los de la población general (IMC, HTA, DM, fumador, DL, IRC, trombosis previa, trombofilia, inmovilización).

**Resultados:** En nuestra población a estudio presentaron trombosis el 3%. La mediana de tiempo transcurrido entre el trasplante y la trombosis fue de 150 días (12-1095). El 62,5% se trataban de tras-

plantes alogénicos y el 37,5% restantes, autólogos. En cuanto a la enfermedad de base, correspondían tanto a Mieloma múltiple como a leucemia aguda un 37,5% por igual, siendo un 25% linfomas. De los eventos tromboticos registrados el 75% se asoció a catéter (50% eran Picc, 12,5% Hickman, y otro 12,5% de tipo Arrow). Ninguno presentaba infección de catéter. Otros factores de riesgo que presentaban los pacientes eran: El 25% estaba en tratamiento con Lenalidomida, y el 50% tenía EICH. En cuanto al IMC, el 62,5% tenía un peso normal, 37,5% sobrepeso y 12,5% obesidad grado III. El 25% tenía HTA, 12,5% dislipemia, 37,5% eran fumadores y ninguno diabético. Uno de los pacientes con trombosis estaba en tratamiento anticoagulante y 0 con profiláctico. El 12,5% estaba en tratamiento con eritropoyetina (Figura 1 y Tabla I).

**Conclusión:** En nuestra muestra el 3% de los pacientes trasplantados de médula ósea ha sufrido un evento trombotico. De los factores de riesgo que tradicionalmente se asocian a trombosis, los más prevalentes fueron presentar EICH (50%), estar en tratamiento con Lenalidomida (25%) y tener catéter vascular (75%), de los cuales la mitad de los catéteres eran tipo Picc.

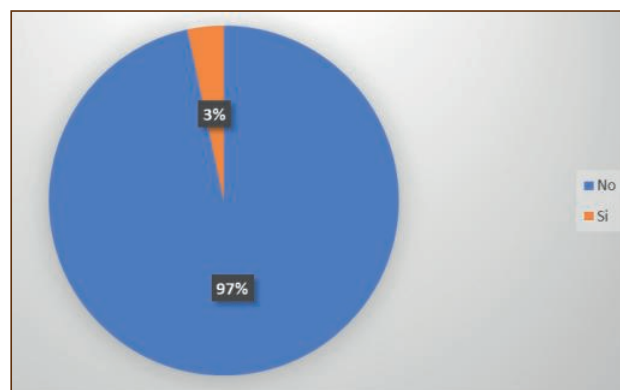


Figura 1. Evento trombotico.

Tabla I	
Pacientes con evento trombotico	8 (3%)
Tipo de trasplante	Autólogo: 3 (37,5%) Alogénico: 5 (62,5%)
Enfermedad de base	Leucemia aguda: 3 (37,5%) Linfoma: 2 (25%) Mieloma: 3 (37,5%)
Estado de la enfermedad	RC: 8 (100%)
IMC	Peso normal: 5 (62,5%) Sobrepeso: 3 (37,5%) Obesidad grado III: 1 (12,5%)
HTA	2 (25%)
DM	0
Fumador	3 (37,5%)
Dislipemia	1 (12,5%)
IRC (estadio IV)	0
Mediana de días post trasplante	150 (12-1095)
Trombosis previa	0
Trombofilia	0
EPO	1 (12,5%)
NPT	0
Anticoagulado	1 (12,5%)
Asociada a catéter	6 (75%)
Tipo de catéter	Hickman: 1 (12,5%) PICC: 4 (50%) Arrow: 1 (12,5%)
Infección del catéter	0
EICH	4 (50%)
Inmovilización	0
Recuento plaquetario (mediana)	194.500 (14.000-257.000)
Tratamiento concomitante	2 pacientes con Lenalidomida (25%)

### PC-364 Relación entre trombosis y cáncer, experiencia en nuestro centro

Cánovas Giménez V., Valero Núñez M., Lorente Alegre P., Gómez Toboso D., Martí de Talavera J., Mas Ochoa C., Benet Campos C., Sancho-Tello de Carranza R., Carrera Merino M. D., López Martínez A., Alonso Prieto C., Panero Ruiz M., López Chuliá F.  
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

**Introducción:** La asociación de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y cáncer se describió por primera vez en 1865 por el Dr. Trousseau. Actualmente se estima una incidencia de ETE

de 1:200 pacientes con cáncer, con un riesgo relativo cuatro veces superior que en la población general, aunque este puede llegar a ser hasta siete veces superior en situaciones tales como hospitalización, tratamiento quimioterápico, enfermedad diseminada o terminal. Del 2 al 7,8% de los pacientes con una neoplasia activa desarrollarán una ETE a lo largo de su evolución, lo que conlleva un pronóstico peyorativo.

**Material y métodos:** Realizamos un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, incluyendo un total de 147 pacientes con ETE de nuevo diagnóstico durante los meses de septiembre 2015 a mayo 2017. Se han revisado los datos clínicos atendiendo al tipo de ETE y localización, tipo de tratamiento y duración del mismo, comorbilidades, etiología y evolución del episodio trombotico. El objetivo del estudio es analizar la relación entre ETE y cáncer en nuestra serie de pacientes.

**Resultados:** Entre septiembre 2015 y mayo 2017 un total de 147 pacientes presentó un evento tromboembólico (ET) de nuevo diagnóstico en nuestro centro. De estos, el 54.4% eran varones, y el 45.6% eran mujeres, con una edad media de 67.1 años al diagnóstico. El 50.3% sufrieron una trombosis venosa profunda (TVP, 74), el 40.8% un tromboembolismo pulmonar (TEP, 60) y el 8.9% fueron diagnosticados de una TVP y un TEP de manera concomitante (13). De los 74 pacientes que sufrieron una TVP; el 67.6% fueron proximales (50), el 10.8% distales (8) y el 21.6% se presentó en otras localizaciones (4 portales, 4 axilares, 3 mesentéricas, 2 de senos venosos, una esplénica, una ovárica y un trombo apical). Un 72.1% de los pacientes (106) recibieron antagonistas de la vitamina K como tratamiento anticoagulante, un 25.2% heparinas de bajo peso molecular (37) y un 2.7% anticoagulantes orales de acción directa (4), con una media de 6.85 meses de duración del tratamiento. El análisis de las causas de ETE se muestra en la [tabla I](#). En nuestra serie, en un 57,1% de los casos la ETE fue espontánea, en un 14,3% secundaria a un factor de riesgo transitorio, y en un 28.6% estaba relacionada con una neoplasia (en un 40.5% el diagnóstico de la neoplasia fue previo al ET y en un 59,5% concomitante). De los pacientes que presentaron una ETE espontánea el 7.1% (6/84) fueron diagnosticados posteriormente de una neoplasia, por tanto el diagnóstico de ETE precedió al de la patología oncológica. La evolución de los pacientes se muestra en el diagrama de la [figura 1](#).

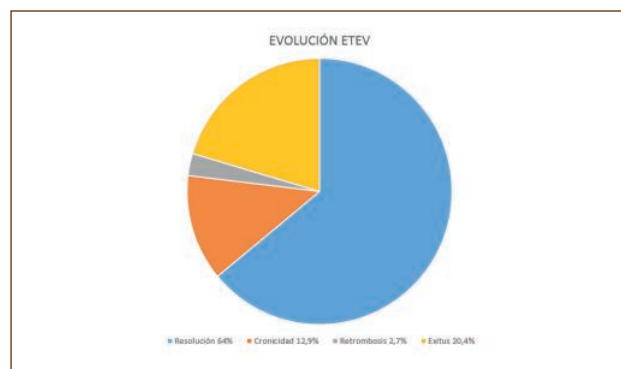


Figura 1. Evento trombotico.

**Conclusiones:** La relación entre ETEV y cáncer es ampliamente conocida aunque existen mecanismos fisiopatológicos y genéticos aún no bien documentados. Entre nuestros pacientes, en el 28,6% existía una relación entre ETEV y cáncer. Así, un 7.1% de los pacientes con ETEV espontánea fue diagnosticado de una neoplasia con posteriori-

ridad. Aunque el cribado de neoplasias ocultas no está establecido de manera rutinaria para los pacientes que presentan una ETEV, existe un porcentaje no despreciable de casos en los que la trombosis precede al diagnóstico del cáncer, lo que confirma la importancia de mantener un seguimiento clínico en estos pacientes.

Características	%	Factor desencadenante	Subtipo de tumor más frecuente
Espontáneas	57.1% (84 pacientes)		
Provocadas	14.3% (21 pacientes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 76.2% (16) por inmovilización</li> <li>• 19% (4) por anticonceptivos orales</li> <li>• 4.8% (1) en relación con CVC</li> </ul>	
Relacionadas con neoplasias	28.6% (42 pacientes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40.5% neoplasia previa al diagnóstico de ETEV</li> <li>• 59.5% diagnóstico concomitante (ETEV y neoplasia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mama, colon, pulmón y recto</li> <li>• Pulmón, páncreas, mama y colon</li> </ul>

### PC-365 Trombosis en la población pediátrica, ¿cuál es nuestra realidad?

**Kestler González K., García-Donas G., García Díez M., Domínguez Velasco N., Herruzo Delgado B., Montero Benítez J., Rodríguez Fernández A.**

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

**Introducción:** Aunque son conocidas las diferencias en la hemostasia durante el periodo pediátrico, la trombosis pediátrica (TP) es poco frecuente. Durante los primeros meses de vida, la probabilidad de un evento trombotico (ET) es 40 veces mayor que en el resto del desarrollo pediátrico, y sobre todo asociado a patología aguda y uso de catéter. En el 95% de los casos de Trombosis Venosa Profunda (TVP) y Tromboembolismo Pulmonar (TEP) los pacientes pediátricos presentan uno o más factores de riesgo trombotico (FRT), aunque las enfermedades críticas son un FRT en todos los grupos de edad. Se tiene conocimiento limitado sobre su diagnóstico, tratamiento y profilaxis.

**Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo de los ET en la población pediátrica de nuestro centro entre 2010-2016, valorando edad al diagnóstico, patología de base, uso de catéter y tratamiento.

**Resultados:** Se analizaron 14 casos, entre 2 días y 14 años de edad (distribución por edad y localización en [tabla I](#)), con incidencia anual 0.29/10.000 niños. Se dividieron los ET en 3 grupos: TEP con 3 casos

(21.4%), TVP con 3 casos (21.4%) y Trombosis de seno venoso (TSV) con 8 casos (57.2%). El 100% de los TEP tenían un proceso oncológico de reciente diagnóstico, en tratamiento activo. Un caso presentó TEP y trombosis de la vena yugular (TVY) asociada a catéter, diagnosticadas con 48hrs de diferencia. Los casos de TVP fueron todos femorales y relacionados con ingreso hospitalario por intervención quirúrgica/sepsis. Un caso se asoció a colocación de catéter y cirugía reciente. En la TSV se observó 1 caso asociado a sepsis grave y colocación de catéter y 4/8 (50%) tenían FRT. El tratamiento de elección fue enoxaparina ajustada al peso, con adecuada tolerancia y sin complicaciones hemorrágicas. En 5/14 casos (35.7%) se realizó estudio de trombofilia, obteniendo: 1 estudio normal, 3 heterocigosis del gen de la metiltetrahidrofolato reductasa, 2 factor V Leiden (fVL), 1 resistencia de proteína C (RPC). Un caso de TSV asoció fVL y RPC. Ningún caso ha tenido un segundo ET, ni ha habido éxitos relacionados con las trombosis.

**Conclusiones:** La TP es una patología infrecuente y heterogénea. En nuestro centro, la incidencia y distribución por edad es similar a la publicada con una menor frecuencia de TP relacionada a catéter que la reflejada en la literatura. Se observa una alta incidencia de TP por FRT (71.4%) y TVS espontáneas. Los estudios de trombofilia en niños pequeños con la hemostasia en desarrollo se deben interpretar con cautela. La TP es un proceso grave que puede influir en el desarrollo del paciente, por lo que mejores escalas pronósticas serían de gran utilidad.

Tipo trombosis	Nº de casos	Mediana de edad (rango)	Factor de riesgo	Casos con catéter
TEP	3	13 años (13-14 años)	Oncológico (3/3)	1
TVP	3	4 años (44 días a 10 años)	Sepsis (2/3), Cirugía (1/3)	1
TSV	8	12.5 días (2 días a 8 años)	Otitis (1/8), Sepsis (1/8), distrés respiratorio (1/8), Deshidratación severa (1/8), Ninguno (4/8)	1



### PC-366 La intervención informática en las solicitudes de trombofilia hereditaria mejora la adherencia a las guías: estudio comparativo en un hospital terciario del año 2012 frente al 2016

Jiménez Martínez C.<sup>1</sup>, García Pallarols F.<sup>1</sup>, Torres Grande E.<sup>1</sup>, Serratos Cruzado S.<sup>1</sup>, Párraga León I. G.<sup>1</sup>, Martínez Serra L.<sup>1</sup>, Román Bravo O. D.<sup>1</sup>, Montesdeoca Romero S.<sup>1</sup>, Muñoz Díaz R.<sup>2</sup>, López Andreoni L.<sup>2</sup>, Vilaplana Pérez C.<sup>2</sup>, Besses Raebel C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Parc de Salut Mar, Barcelona. <sup>2</sup>Laboratori de Referència de Catalunya. El Prat de Llobregat, Barcelona

**Introducción:** El estudio de trombofilia hereditaria (TH) se considera que está bien realizado cuando cumple los criterios de las guías. En nuestro centro fueron adecuados solo el 35% de los estudios de TH realizados durante el año 2012. Para mejorar la idoneidad de los estudios de TH, implementamos en 2016, un protocolo que incluía cambios en el sistema de información de la historia clínica.

#### Objetivos:

- Implementar un protocolo para el diagnóstico de laboratorio de la "TH" en el sistema de información de la historia clínica y evaluar tanto el impacto como la idoneidad de su implementación;
- Aplicación idónea de las solicitudes de TH (relación entre indicación correcta y el total de estudios realizados).
- Variabilidad en la implementación del protocolo TH entre los servicios

**Pacientes y métodos:** Los servicios hospitalarios más demandantes implicados en el estudio realizado en nuestro centro 2012 (\*) y en el proyecto Estrella (\*\*). Implementación del protocolo para el diagnóstico de laboratorio de la TH. Comparar los resultados obtenidos tras la implantación del protocolo diagnóstico de laboratorio de la TH con los del año 2012.

Se revisaron de forma prospectiva todas las peticiones de estudio de TH realizadas a través del perfil del petionario electrónico durante el 2016. Se incorporó un aplicativo de enlace de este perfil cuando el clínico seleccionaba el perfil de TH. Este contenía los criterios de selección *indicación* (trombosis en menores de 50 años, trombosis recurrente, historia familiar de trombosis, trombosis en localizaciones inusuales) y los criterios de realización *temporal* de la prueba (fase aguda de la trombosis, tratamientos con estrógenos o anti-vitamina K y gestación). Se evaluaron las solicitudes de TH como *apropiadas* si cumplían las condiciones de *indicación* y ausencia de situaciones clínicas que interfiriesen en el resultado de las pruebas.

**Resultados:** Reducción del número total de estudios de TH en relación con el año 2012 (de 321 a 235). Aumento del porcentaje de realización correcta en las pruebas solicitadas a través del aplicativo (54% vs. 35% en el estudio previo,  $p = 0,051$ ). Las causas principales de mala indicación fueron la edad superior a 50 años del paciente y la realización de la prueba en fase aguda de la trombosis. Por especialidades, los hematólogos tienen una mayor tasa de adherencia a los criterios de guía.

**Conclusiones:** La intervención informática en las solicitudes de trombofilia hereditaria es un instrumento que mejora la ido-

neidad de la solicitud aunque la existencia de un 46% de perfiles inapropiados exige seguir mejorando la educación clínica de los solicitantes.

(\*) Irene García Godoy. *¿Se solicitan correctamente los estudios de trombofilia hereditaria? Evaluación de la idoneidad en las solicitudes durante un año en un hospital terciario. Máster en Laboratorio de Análisis Clínicos; 2012-2013. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona*

(\*\*) *Financiación: Avaluació del Laboratori de la Trombofilia Hereditària: una oportunitat per a la millora de la pràctica assistencial. Proyecto Estrella 2014- Projectes de Millora de Qualitat del Parc de Salut - Barcelona.*

### PC-367 ¿Son los anticuerpos contra el dominio I de la $\beta 2$ glicoproteína I IgG un buen marcador de riesgo trombótico en el síndrome antifosfolípido?

Marco Rico A.<sup>1</sup>, Palazón Bru A.<sup>2</sup>, Arranza E.<sup>1</sup>, Marco Vera P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. <sup>2</sup>Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. Elche, Alicante

**Introducción:** Los anticuerpos contra la  $\beta 2$  glicoproteína I isotipo IgG (A $\beta 2$ GPI) se consideran un marcador de riesgo independiente de trombosis en el síndrome antifosfolípido (SAF). Asimismo, los A $\beta 2$ GPI IgG dirigidos contra el dominio I (Gly40-Arg43) se han asociado particularmente con trombosis.

**Objetivos:** Los objetivos del estudio fueron evaluar la asociación clínica de A $\beta 2$ GPI Dominio I con el desarrollo de eventos trombóticos en pacientes positivos a los A $\beta 2$ GPI IgG

**Material y métodos:** Hemos diseñado un estudio observacional transversal en el que hemos incluido 115 pacientes positivos a A $\beta 2$ GPI IgG en seguimiento en la Consulta de Trombofilia de nuestro hospital. Criterios de inclusión: a) SAF trombótico; b) pacientes con enfermedad autoinmune; y c) individuos asintomáticos. Hemos determinado el anticoagulante lúpico (ACL) así como los A $\beta 2$ GPI Dominio I y los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) incluidos en los criterios de Sydney. Todos los AAF, incluidos los A $\beta 2$ GPI Dominio I se han realizado por quimioluminiscencia, mientras que el ACL se ha llevado a cabo por la prueba de víbora Russell. También hemos recogido otros datos sociodemográficos como la edad y el género. El estudio estadístico incluyó un análisis multivariante de regresión logística y se empleó el SPSS 19. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

**Resultados:** Hemos incluido un total de 115 pacientes (72 mujeres), 44 de ellos con SAF trombótico (38%), 44 con patología autoinmune (38%) y 27 individuos asintomáticos (24%), con una edad media de  $46.0 \pm 14.6$  años. El 68% de los pacientes con SAF trombótico presentaban A $\beta 2$ GPI IgG y ACL positivo. En este grupo de pacientes, el A $\beta 2$ GPI IgG Dominio I no mostró una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de trombosis ( $p = 0,09$ ). Sin embargo, en un 32% de los pacientes con SAF trombótico y positivos a los A $\beta 2$ GPI IgG no mostraban ACL. En este grupo de pacientes, sí observamos una asociación estadísticamente significativa entre A $\beta 2$ GPI IgG Dominio I y



trombosis (p: 0.042), con una odds ratio de 2.429 (1.311-5.733), potenciada por la edad y sexo masculino (Figura 1).

**Conclusiones:** Los pacientes negativos al ACL, pero positivos a los A $\beta$ 2GPI IgG Dominio I representan un grupo especial de mayor riesgo para SAF trombotico.

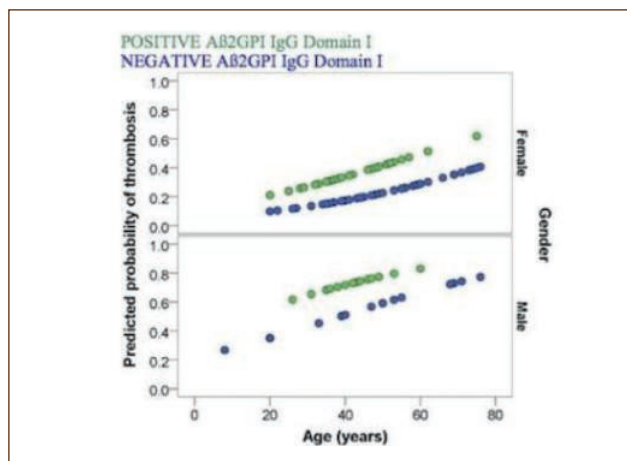


Figura 1. Evento trombotico.

### CP-368 Manejo inicial de la trombosis pediátrica: ¿están los pacientes infratratados?

Raheja Makhija P., Pons Escoll V., Johansson E., Constans Cots M., Balcells Ramírez J., Bosch Albareda F., Santamaría Ortiz A.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Introducción:** La incidencia de los eventos tromboembólicos venosos (ETEV) está en aumento en niños ingresados. En los ETEV agudos la anticoagulación óptima inicial (en las primeras 72 horas) es de suma importancia para evitar la progresión.

**Métodos:** Estudio retrospectivo donde se incluyeron todos los ETEV agudos de pacientes menores de 18 años que ingresaron en nuestro centro durante el periodo de 2014-2016. Se recogen datos demográficos, clínicos y terapéuticos con seguimiento de 6 meses tras el evento. La determinación de anti-factor X activado (AXA) se realizó con el método cromogénico y el reactivo Liquid Heparin (IL Werfen®). El objetivo es evaluar el tratamiento antitrombótico inicial en nuestra cohorte.

**Resultados:** Corresponden a 70 pacientes, con una media de edad de 3.3 años (57% varones). El 63% (n = 44) de < 1 año de edad y de estos el 45,7% prematuros. El 55,7% (n = 39) de los ETEV se relaciona con el uso de catéter venoso central (CVC). De los no relacionados con CVC, el 35,5% presentaron localización intracraneal, seguido de trombosis venosa profunda (TVP) de extremidades inferiores (29%), intracardiaca (19,3%), tromboembolismo pulmonar (4,3%) y TVP de extremidades superiores (2,8%). La prueba diagnóstica más utilizada fue la ecografía doppler (75,7%). El 88% se diagnosticaron en la unidad de cuidados intensivos. El 51,4% se intervino quirúrgicamente previo

al diagnóstico de ETEV y 32,9% tenía una cardiopatía congénita. La media de hospitalización fue de 89 días (2-156) y de ingreso al diagnóstico de 25,6 días. 12 casos se asociaron a infección y 5 a neoplasia maligna. Solo se estudiaron trombofilias en un 37%, con un 10% diagnosticado de trombofilia. El 98% fueron tratados, 78,6% con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y 19% con heparina no fraccionada. La dosis media inicial de HBPM fue de 1,3 mg/kg/12h (0,4-2,5). El 85,7% realizaron ajustes de dosis según AXA, con una media de 5,8 determinaciones por paciente (3,7 en rango terapéutico). Se aumentó la dosis en el 83,6% tras la primera determinación de AXA, con una media de 4,8 días para alcanzar rango terapéutico. El 17% presentó una recurrencia, la mitad en ETEV relacionadas a CVC. Mientras que un 15,7% presentó un sangrado (64% leves). La mortalidad fue de un 10%, aunque ninguna tuvo relación directa con el ETEV.

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio sugieren que el tratamiento antitrombótico con HBPM se debe realizar a dosis iniciales más elevadas de las que se están utilizando en nuestra cohorte, para alcanzar rangos terapéuticos de forma más precoz. En el momento actual la heparina es de elección en la población pediátrica, requiriendo más estudios para evaluar el papel de los anticoagulantes de acción directa.

### PC-369 Asociación G20210A -hipofibrinólisis, como causa de infarto de miocardio (IAM) en paciente joven sin factores de riesgo cardiovasculares tradicionales

Carrizo C., Asadurian P., Lena A., Otero A. M.

Centro Especializado en afecciones de Hemostasia y Trombosis (CEAHT).  
Montevideo, Uruguay

**Introducción:** Es más conocida y estudiada la trombofilia vinculada a trombosis venosa, no así la arterial. Los factores de riesgo cardiovascular diabetes, hipertensión, tabaquismo, dislipemia son los causantes habituales de la cardiopatía isquémica, por lo que el rol de la trombofilia hereditaria es difícil de evaluar. Toma jerarquía su valoración en el paciente joven sin factores de riesgo asociados. La mutación G20210A tiene un RR de eventos de 5.64 y el PAI elevado con polimorfismo 4G/4G RR 2,29 p = 0,02 son considerados factores de riesgo independientes. Presentamos el caso clínico de un hombre joven con un IAM previo y trombosis del stent.

**Caso clínico:** Masculino 40 años, IMC 24. Antecedentes familiares: no cardiopatía ni trombosis. Antecedentes personales: sin factores de riesgo cardiovascular. Hace 2 años presenta IAM inferior KK 1, angioplastia primaria con stent metálico en arteria CD (coronaria derecha) y PL (posterolateral). Se destaca la presencia de importante componente trombotico endoluminal de arteria PL. Recibe doble antiagregación plaquetaria por 1 año con aspirina y clopidogrel, luego suspenden clopidogel. Ingresó hace 6 meses por angor y oclusión trombotica del stent de CD. Recibe nuevo stent metálico. Desde entonces en prevención secundaria con Atorvastatina, Ticagrelor y aspirina. Es derivado para estudio de trombofilia.

**Resultados:** Lp(a) 32 ,2 mg/dl (normal hasta 30 mg/dl). G20210A positivo heterocigoto. Hipofibrinólisis dado por una

lisis post éstasis venosa prolongada: inicio a los 95 min completa a 120 min (normal: inicio 30 min. se completa a los 60 min), con PAI elevado de 71 ng/ml (normal 4-40 ng/ml) y polimorfismo del PAI 4G/4G. Negativo para: FVL, MTHFR, ACA, APA, AB2GP1, AL. Homocisteína normal. Estudio genético de CYP2C19, respondedor normal al clopidogrel: CYP2C19\*1/CYP2C19\*1. En suma: Paciente portador de trombofilia hereditaria G20210A e hipo fibrinólisis. Se plantea anti coagulación crónica con warfarina. Por ser portador de stent metálico hace 6 meses, requiere asociación de terapia antiplaquetaria. Por mayor experiencia en la asociación warfarina-clopidogrel y ser respondedor normal, se opta por este tratamiento. Warfarina INR objetivo :2 – 2,5 asociado a clopidogrel, carga de 300 mg seguido de 75 mg día hasta completar un año desde la colocación del stent coronario, luego se sigue con warfarina INR 2-3. A 1 año de la consulta en nuestro centro no ha reiterado eventos trombóticos ni hemorrágicos.

**Conclusiones:** Es conocido el aumento del PAI en los pacientes obesos, dislipémicos y diabéticos. En este caso sin estos factores, alejado del evento agudo, pro inflamatorio, el aumento del PAI y su tipo genético cobran jerarquía. Una disminución de la actividad fibrinolítica asociado al factor protrombótico G20210A determinaron su primer evento cardiaco y la trombosis del stent.

Todo evento coronario en paciente joven, sin factores de riesgo obliga a estudiar trombofilia. Los pacientes homocigotos para el alelo 4G presentan concentraciones más elevadas de PAI 1 el cual se considera un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares.

### PC-370 Haplotipo H1 del receptor endotelial de la proteína C: efecto protector de las trombosis arteriales del síndrome antifosfolípido

Tàssies D.<sup>1</sup>, Plasín-Rodríguez M.A.<sup>2</sup>, Rodríguez-Pintó I.<sup>2</sup>, Patricio P.<sup>2</sup>, Monteagudo J.<sup>1</sup>, Cervera R.<sup>2</sup>, Espinosa G.<sup>2</sup>, Reverter J.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hemoterapia y Hemostasia y <sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona

**Introducción:** El receptor endotelial de la proteína C (EPCR) tiene un importante papel en la regulación de la hemostasia. Variaciones genéticas en el gen del EPCR (PROCR) se han relacionado con los niveles de EPCR soluble (sEPCR) y con el riesgo de trombosis. Se desconoce el papel de dichos polimorfismos en las manifestaciones trombóticas de pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF).

**Objetivo:** Evaluar en pacientes con SAF la relación entre las manifestaciones trombóticas, los polimorfismos de EPCR y los niveles de sEPCR.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 175 pacientes con SAF: 62 con SAF primario, 30 con SAF asociado a lupus eritematoso sistémico (LES), 40 con LES sin anticuerpos antifosfolípido (aFL) y 43 con LES y aFL (grupo 4). Se analizó un grupo de 66 controles sanos. Los niveles de sEPCR se determinaron por técnicas de ELISA. Los haplotipos H1 y H3 del gen del EPCR (PROCR) se determinaron mediante genotipado de los polimorfismos diana 1651C/G y 7014G/C respectivamente.

**Resultados:** Los niveles de sEPCR fueron superiores en los portadores del alelo H3 (140,0 ng/mL vs. 62,2 ng/mL,  $p < 0.01$ ). No hubo diferencias en los niveles de sEPCR entre pacientes y controles (73.4 ng/mL y 82.0 ng/mL, respectivamente), ni entre los pacientes con o sin trombosis. La distribución de los haplotipos de PROCR fue similar entre los grupos de pacientes y entre estos y el grupo control. Los pacientes con SAF y trombosis arterial tuvieron una menor frecuencia del haplotipo PROCR H1 que los pacientes con SAF sin trombosis arterial (58.0% vs 85.7%,  $p = 0.003$ ). No se halló relación del haplotipo PROCR H1 con las trombosis venosas. El haplotipo PROCR H3 no se asoció a trombosis arterial ni venosa.

**Conclusión:** El haplotipo H1 de PROCR es menos prevalente en pacientes con SAF y trombosis arterial lo que sugiere un efecto protector del haplotipo H1 para las trombosis arteriales en estos pacientes.

*Ayudas:* Financiado en parte por FIS 11/00977. Instituto de Salud Carlos III.

### PC-371 ¿Qué factores influyen en la prescripción de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes onco-hematológicos hospitalizados?

Figueroa Mora R.<sup>1</sup>, Alfonso A.<sup>1</sup>, Villar S.<sup>1</sup>, Martínez-Calle N.<sup>1</sup>, Marcos M.<sup>1</sup>, López Picazo J.<sup>1</sup>, Gil-Bazo I.<sup>1</sup>, García-Mouriz A.<sup>1</sup>, Páramo J. A.<sup>1</sup>, Hermida J.<sup>2</sup>, Lecumberri R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Universidad de Navarra. Pamplona

**Introducción:** El paciente oncológico hospitalizado constituye un grupo de alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Aunque la evidencia es limitada, las guías de práctica clínica recomiendan de manera uniforme el uso sistemático de tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en este escenario. Sin embargo, su infrautilización es una realidad. Los factores que influyen en la toma de decisiones no han sido bien establecidos.

**Objetivos y métodos:** Estudio prospectivo observacional en pacientes adultos consecutivos hospitalizados con neoplasia sólida o hematológica activa, dirigido a evaluar los factores que influyen en la prescripción de tromboprofilaxis, mediante la explotación de datos del programa de alerta electrónica para la prevención del TEV implementado en nuestro centro. Además de las características clínicas de los pacientes, se evaluó la incidencia de TEV, hemorragia mayor y mortalidad durante la hospitalización y 30 días tras el alta hospitalaria. Se han establecido dos grupos comparativos en función de la ausencia o presencia de profilaxis antitrombótica con HBPM.

**Resultados:** Entre abril de 2014 y diciembre de 2016 se incluyeron 1072 pacientes (Tabla I). El 67,6% recibió tromboprofilaxis farmacológica, objetivándose en el seguimiento: 30 episodios de TEV (2,8%), 37 de hemorragia mayor (3,5%) y 139 defunciones (13,2%). En el análisis multivariante recibir tratamiento quimioterápico, ingreso  $\geq 4$  días, enfermedad metas-

tásica, cáncer de pulmón y colo-rectal se asociaron con un mayor empleo de tromboprofilaxis farmacológica. Por el contrario, los pacientes con una neoplasia hematológica o de próstata, un recuento de plaquetas < 50 x 10<sup>9</sup>/L y hemoglobina < 10g/dL se asociaron con una menor utilización. Al cumplimentar la orden médica electrónica, las principales razones para no prescribir profilaxis con HBPM fueron trombopenia grado III/IV y hemorragia reciente. No obstante, en un 20% de los casos el médico responsable consideró que, a pesar de la alerta, su paciente no presentaba un elevado riesgo de TEV.

**Conclusiones:** El tipo de tumor, estadio, duración del ingreso, o la existencia de anemia/trombopenia influyen en la prescripción de tromboprofilaxis en el paciente onco-hematológico hospitalizado. En los pacientes hematológicos es patente su infrautilización. Se precisan nuevos estudios dirigidos a identificar aquellos pacientes en los que la dosis profiláctica estándar podría ser insuficiente.

*Trabajo parcialmente financiado por una beca para la investigación biomédica con bempiparina de Laboratorios Farmacéuticos ROVI y por una ayuda a proyectos de investigación del Instituto de Salud Carlos III y del FEDER (PI13/01029).*

Tabla I. Características generales de los pacientes no vs. sí profilaxis				
	Total	No profilaxis	Sí profilaxis	p
<b>N</b>	1072	347	725	
<b>Edad</b>	62,1 ± 13,3	61,1 ± 14,7	62,5 ± 12,5	n.s
<b>Sexo (V/M)</b>	626/446 (58,4%)	197/150 (56,8%)	429/296 (59,2%)	0,45
<b>Estancia (días)</b>	5 (1-140)	3 (1-101)	5 (1-140)	
<b>≥ 4 días</b>	662 (61,8%)	177/347 (51%)	485/725 (66,9%)	< 0,0001
<b>Cáncer</b>				
• Pulmón	161 (15,0%)	32 (19,9%)	129 (80,1%)	0,0003
• Colon rectal	177 (16,5%)	46 (25,9%)	131 (74,1%)	0,04
• G-I	96 (9%)	21 (21,9%)	75 (78,1%)	0,03
• Páncreas	77 (7,2%)	18 (23,4%)	59 (76,6%)	0,057
• Mama	42 (3,9%)	12 (27,9%)	31 (72,1%)	0,51
• Próstata	37 (3,5%)	20 (54%)	17 (46%)	0,004
• Nefro-urin.	44 (4,1%)	15 (34,1%)	29 (65,9%)	0,8
• Ginecolog.	80 (7,5%)	23 (28%)	59 (72%)	0,38
• Hematolog.	217 (20,2%)	123 (56,7%)	94 (43,3%)	< 0,0001
• Otros	141 (13,2%)	39 (27,6%)	102 (72,4%)	0,15
<b>Score riesgo</b>	5 (3-13)	5 (3-13)	5 (3-13)	n.s
<b>≥ 7 puntos</b>	294/1072 (27,4%)	85/343 (24,8%)	209/724 (28,9%)	0,16
<b>Enf. avanzada</b>	585/1072 (54,6%)	133/347 (38,3%)	452/725 (61,7%)	< 0,0001
<b>Tto. quimio</b>	880/1072 (82,1%)	265/347 (76,4%)	615/725 (84,8%)	0,0007
<b>Plaquetas</b>	232 ± 129	196 ± 131	249 ± 124	
<b>≤ 50000</b>	63/1072 (5,9%)	46/347 (13,3%)	17/725 (2,3%)	< 0,0001
<b>Leucocitos</b>	8,3 ± 7,6	8 ± 7,3	8,4 ± 7,6	n.s
<b>Hemoglobina</b>	11,2 ± 2,1	11 ± 2,2	11,3 ± 2,1	
<b>≤ 10 g/dl</b>	277/681 (25,8%)	108/347 (31,1%)	169/556 (23,3%)	0,81

G-I: gastrointestinal; Nefro-urin: nefrouinario; Ginecolog: ginecológico; Hematolog: hematológico; Enf. avanzada: enfermedad avanzada; Tto. quimio: tratamiento quimioterápico; n.s: no significativo.

### PC-372 Características clínicas y analíticas de los pacientes con cáncer que desarrollan eventos tromboticos

Ferrer Galván M.<sup>1</sup>, Sánchez López V.<sup>2</sup>, Arellano Orden E.<sup>2</sup>, Gao Chen L.<sup>2</sup>, Elías Hernández T.<sup>1</sup>, Jara Palomares L.<sup>1</sup>, Asencio Cruz M.<sup>1</sup>, España Furió F.<sup>3</sup>, Medina P.<sup>3</sup>, Otero Candelera R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>2</sup>IBIS. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>3</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Introducción:** El cáncer lleva a un estado de hipercoagulabilidad que supone un factor de riesgo para desarrollar enfermedad tromboembólica venosa, influyendo de forma negativa en la morbilidad del paciente oncológico.

**Objetivo:** Nos proponemos la búsqueda de perfiles clínicos y/o analíticos para desarrollar evento trombotico en los pacientes con neoplasia en estadio avanzado de pulmón y aparato digestivo.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo de seguimiento a dos años en el que se incluyeron pacientes con cáncer gastrointesti-

nal o pulmonar en estadio avanzado. En el momento de la inclusión se recogieron los datos clínicos (antecedentes personales, historia oncológica) y se le extrajo muestra de sangre para estudio de micropartículas totales, caracterización del origen celular: plaquetares, endoteliales y leucocitario que exhiben FT y PSGL-1 en su superficie. Además se determinó DD, FT y PSelectina. Se realizó seguimiento para detectar si desarrollaban enfermedad tromboembólica (TEP o TVP) y/o fallecimiento.

**Resultados:** Se estudiaron 134 sujetos, 120 pacientes con neoplasia estadio IV y 14 controles sanos. La distribución por tipo de neoplasia fue un 49,2 % pulmonar, un 21,7 % de tracto digestivo alto (T.D.A. y en el 29,2 % de tracto digestivo bajo. En su mayoría fueron hombres, con edad media 62 ( $\pm$  10,52) años. En cuanto a la actividad de la enfermedad neoplásica, el 75,8 % de los pacientes no tenía enfermedad en progresión y un 17,5 % del total de la muestra llevaba más de 6 meses libre de enfermedad. No encontramos diferencias clínicas entre los pacientes con y sin trombosis. En cuanto a los datos analíticos, el Factor tisular antigénico se encontró elevado en el grupo que sufrió trombosis frente a los que no de forma significativa (275,47 vs. 235,84 pg/ml,  $p < 0.007$ ) respectivamente. En el análisis de clusters en dos fases encontramos que la mayoría de pacientes con trombosis era clasificado dentro de un perfil caracterizado por no tener progresión de enfermedad y tener aumentado las PMP-FT/uL (micropartículas procedentes de plaquetas con factor tisular en su superficie) y los dímeros D. Este modelo de clasificación se mantiene para el global de pacientes oncológicos.

**Conclusiones:** No hemos podido identificar variables clínicas en pacientes con neoplasia avanzadas de pulmón y aparato digestivo que se asocien a padecer trombosis, sin embargo niveles más elevados de Factor Tisular en plasma discrimina a pacientes que desarrollan eventos tromboticos en el seguimiento. Los pacientes con cáncer avanzado de pulmón y aparato digestivo que no estén en progresión de la enfermedad, con PMP-FT y DD elevados, es el perfil que se agrupa en torno a los eventos tromboticos en el seguimiento.

### PC-373 Estado protrombótico y actividad clínica en pacientes con lupus eritematoso sistémico

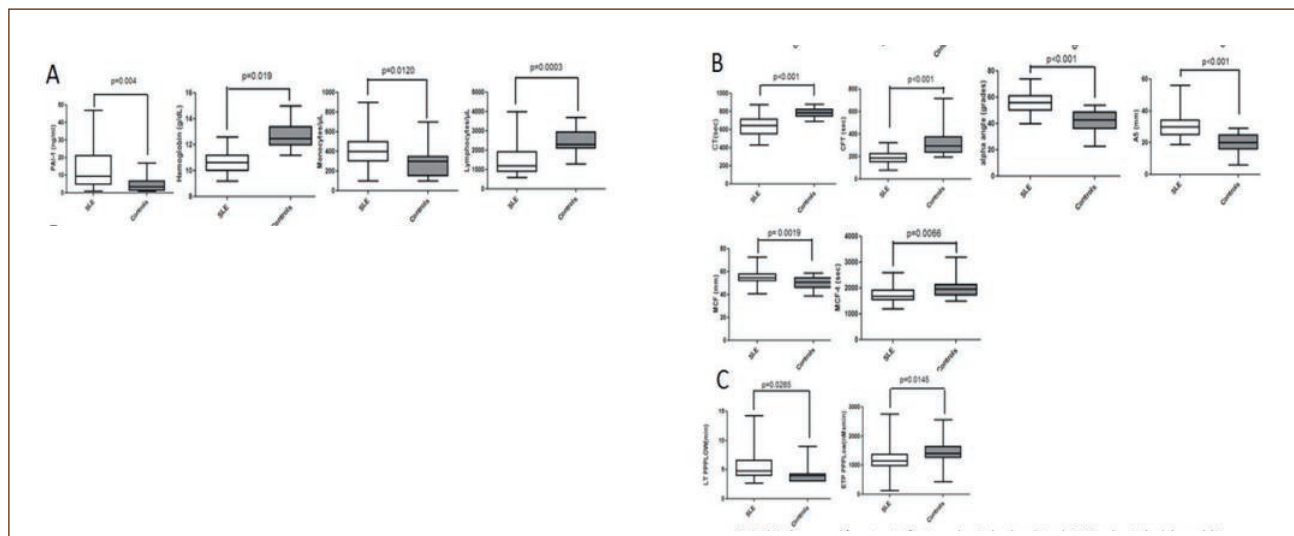
Monzón Manzano E.<sup>1</sup>, Fernández Bello I.<sup>2</sup>, Valor L.<sup>1</sup>, López Longo J.<sup>1</sup>, Justo Sanz R.<sup>2</sup>, Jiménez Yuste V.<sup>2</sup>, Butta Nora V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón-IISGM. Madrid. <sup>2</sup>Unidad de Hematología. Hospital Universitario La Paz-Idipaz. Madrid

**Introducción:** El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multifactorial de origen desconocido que afecta principalmente a mujeres y donde la aterosclerosis acelerada y la enfermedad cardiovascular temprana son las principales causas de morbilidad y mortalidad.

**Objetivo:** Caracterizar la hemostasia en pacientes con LES mediante tromboelastometría rotacional (ROTEM®), trombinografía automática calibrada (CAT) y niveles de PAI-1, y determinar la relación entre el perfil hemostático, la actividad de la enfermedad y el daño endotelial.

**Métodos:** Se incluyeron 39 pacientes diagnosticados de LES y 29 controles sanos. Los niveles plasmáticos de PAI-1, E-Selectina (ES) y LDL-ox se determinaron por ELISA. Los niveles de hemoglobina, C3, C4, proteína C reactiva (PCR) y las poblaciones celulares se obtuvieron en el laboratorio central. La actividad de la enfermedad se evaluó con la escala SLEDAI. El perfil procoagulante de los pacientes se determinó por ROTEM® y CAT. En el ROTEM® se evaluó el tiempo de coagulación (CT, s); el ángulo alfa (velocidad de polimerización de la fibrina, grados); la firmeza máxima del coágulo (MCF, mm) y el tiempo en alcanzar la MCF (MCF-t, s); el tiempo de formación de coágulo (CFT, tiempo desde la amplitud de 2 mm hasta la amplitud de 20 mm, s), la amplitud a los 5 minutos (A5, mm) y la lisis a los 45 y 60 minutos (Li45, Li60). El CAT se realizó con PPPLow - Reagent



**Figura 1. A.** Se observaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de PAI-1, en los niveles de hemoglobina y en las poblaciones monocíticas y linfocitarias. **B.** En el ROTEM, el grupo de pacientes presentó una disminución de CT, CFT y MCF-y un aumento de A5, MCF y  $\alpha$  respecto al grupo control. **C.** En el CAT realizado con PPPLow-reagent se observó un aumento de LT y una disminución de ETP en el grupo de pacientes.



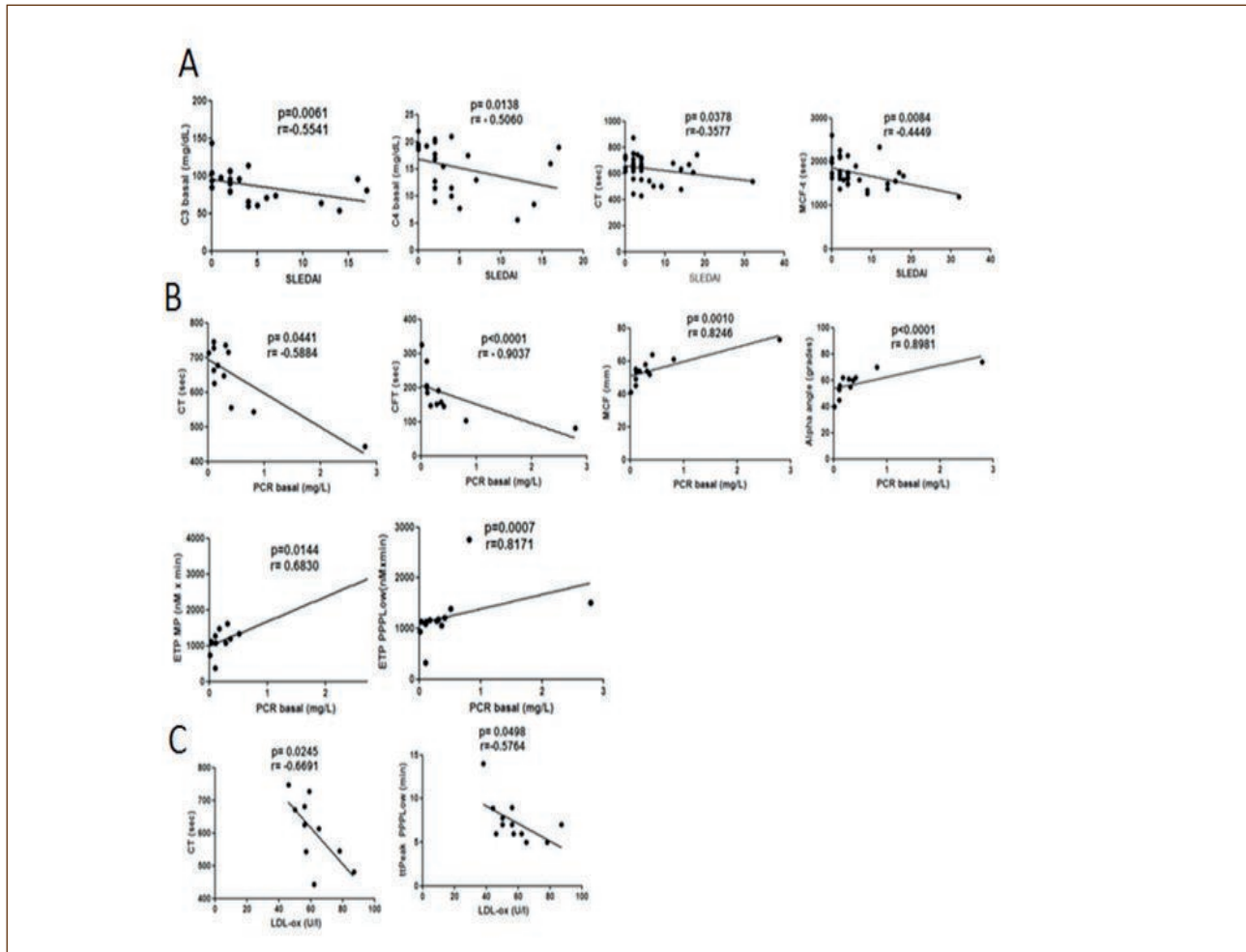
(Diagnostica Stago) y se evaluó el potencial endógeno de trombina (ETP, trombina total generada, nMxmin); el lagtime (LT, tiempo hasta obtener una concentración de 10 nM de trombina, min); el tiempo al pico (ttpeak, tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de trombina, s) y el pico (peak, concentración máxima de trombina alcanzada, nM). El análisis estadístico se realizó con GraphPad Prism v5.03.

**Resultados:** Los niveles de PAI-1 y la población monocítica estaban aumentados, mientras que los linfocitos y la hemoglobina está disminuida en los pacientes (Figura 1A). El ROTEM mostró un estado procoagulante en estos pacientes (Figura 1B). Sin embargo, el CAT realizado con PPPLow señaló un perfil hipocoagulable (Figura 1C) debido, posiblemente, a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y/o anticoagulante lúpico en los pacientes. Cuanto mayor es la actividad de la enfermedad menores son los niveles de C3 y C4 y mayor perfil procoagulante determinado por

el ROTEM (Figura 2A). Las correlaciones de PCR y de los niveles de LDL-OX con CT, CFT, MCF y ángulo alfa de ROTEM, también muestran hipercoagulabilidad en estos pacientes (Figuras 2 B y C). Sin embargo el PAI-1 no mostró ninguna correlación con el resto de parámetros.

**Conclusiones:**

- El ROTEM® permite detectar un estado hipercoagulable en pacientes con LES.
- El CAT nos permite evaluar la generación de trombina en estos pacientes, y determinar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y/o anticoagulante lúpico.
- Cuanto mayor es la actividad de la enfermedad mayor es el perfil hipercoagulable de los pacientes con LES
- El estado hipercoagulable en pacientes con LES puede estar relacionado con el incremento de los niveles plasmáticos de PAI-1.



**Figura 2. A.** SLEDAI mostró correlación con los niveles de C3, C4 y los parámetros CT y MCF-t del ROTEM. **B.** Los niveles de PCR se correlacionaron con CT, CFT, MCF y  $\alpha$  del ROTEM y con ETP (MP) y ETP (PPPLow) del CAT. **C.** Los niveles de LDL-ox mostraron una correlación con CT y ttPeak (PPPLow). Todas las correlaciones están acorde con estado procoagulante presente en los pacientes con LES.

**PC-374 Estudio de anticuerpos antifosfolipídicos en enfermedades autoinmunes. Estratificación de riesgo**

De Ramón C., Bombín C., Cebeira M. J., Lado T., Nocito M., Ortiz de Lejarazu R., Peñarubia M. J.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

**Introducción:** El síndrome antifosfolipídico (SAF) se caracteriza clínicamente por la aparición de fenómenos trombóticos recurrentes y/o complicaciones obstétricas, e inmunológicamente por la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF). Hasta el momento hay 3 AAF establecidos que son anitcoagulante lúpico, (AL) anticuerpo antibeta2 glicoproteína (aB2) y anticuerpo anticardiolipina (aCL). Este síndrome se puede asociar a otras enfermedades autoinmunes.

**Objetivos:** a) describir la prevalencia de trombosis en pacientes con enfermedades autoinmunes y AAF; b) evaluar la correlación entre la positividad y el desarrollo de eventos isquémico-trombóticos; y c) discriminar entre los pacientes asintomáticos, un grupo de alto riesgo en el que establecer profilaxis con antiagregantes plaquetarios.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio retrospectivo observacional en el Hospital Clínico de Valladolid, en el que se analizan pacientes a los que se les han solicitado los anticuerpos aB2 y aCL con resultado positivo en al menos uno de ellos, entre los años 2011 y 2015.

**Resultados:** Se estudian 317 pacientes con aB2 y/o aCL positivos durante 4 años. La mayoría mujeres (72,4%) con una edad media de 51 años. El motivo de solicitud fue como parte del estudio de enfermedad autoinmune (59,3%), estudio de trombofilia (25,9%), alargamiento del TTPA (10,4%) u otros (4,4%). De los que se estudiaron por TTPA prolongado (33/317), ninguno presentó evento isquémico/trombótico asociado, y el 69,7% (23/33) presentaron asociación de más de un AAF. De los estudiados por enfermedades autoinmunes (188/317), el 12,8% (24/188) presentaron algún evento isquémico-trombótico, y el 37,2% (70/188) asociación de más de un AAF. Por último, de los estudiados por trombofilia (82/317), el 59,7% (49/82) presentaron combinación de más de un AAF. En la valoración de los criterios clínicos, 107 pacientes (107/317: 33,7%) presentaron algún evento

isquémico (45,8%), trombótico (43,95) o complicaciones obstétricas (10,3%); y por tanto fueron diagnosticados de SAF (Tabla I).

En la estratificación del riesgo según los criterios de Pengo (2010), establecimos tres grupos: categoría I (triple positividad) 54 pacientes (17%), categoría II (aCL y aB2) 72 pacientes (22,7%), categoría III (AL) 34 pacientes (10,7%). Y según los criterios de Sydney (2006), categoría I (cualquier combinación) 160 pacientes (50,5%), y categoría II (AL, aCL o aB2 solos) 157 pacientes (49,5%). De forma que el pertenecer a la categoría I se relacionaba con mayor número de eventos con un X<sup>2</sup> de 11 y 9 para los criterios de Pengo y Sydney respectivamente con una p < 0,05 (Tabla II).

**Conclusiones:**

- Los pacientes con enfermedades autoinmunes con aCL y/o aB2 positivos tienen un riesgo considerable de presentar un evento isquémico o trombótico (12,8%), por lo que recomendamos realizar AL para seleccionar aquellos de mayor riesgo que pudieran beneficiarse de tratamiento profiláctico.
- Los criterios de Pengo y Sydney son adecuados para la estratificación de riesgo de trombosis en pacientes con AAF positivos.
- Las complicaciones obstétricas son más frecuentes en los pacientes con SAF que presentan triple positividad o combinación de AAF (aB2 y aCL).

Criterios de laboratorio SAF	Criterios clínicos SAF		
	Complicaciones obstétricas	Eventos Isquémicos	Eventos Trombóticos
Triple positividad	5	8	13
aB2 + aAC	4	18	8
AL + aAC	0	4	6
AL + aB2	0	0	3
1 solo AC	2	19	17
Total	11	49	47

	Total	No eventos	No datos	Eventos obstétricos	Eventos isquémicos	Eventos trombóticos	Total eventos/Total
<b>Criterios de Pengo 2010</b>							
Categoría I	54	23	3	6	10	12	28/54 (51,8%)
Categoría II	72	39	3	4	16	10	30/72 (41,6%)
Categoría III	34	20	1	0	4	9	13/34 (38,2%)
<b>Criterios de Sydney 2006</b>							
Categoría I	160	82	7	10	30	31	71/160 (44,3%)
Categoría II	157	95	23	2	20	17	39/157 (24,8%)



### PC-375 Estudio sobre micropartículas circulantes (MPs) en un modelo experimental de hipertensión pulmonar postrombótica

Sánchez López V.<sup>1</sup>, García Álvarez A.<sup>2</sup>, Nuño Ayala M.<sup>2</sup>, García Lunar I.<sup>2</sup>, Ferrer Galván M.<sup>1</sup>, Arellano Orden E.<sup>1</sup>, Gao Chen L.<sup>1</sup>, Ibáñez Cabeza B.<sup>2</sup>, Otero Candelera R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/CISC/ Universidad de Sevilla. Sevilla. <sup>2</sup>Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Madrid

**Introducción y objetivos:** Investigar la asociación entre las micropartículas endoteliales (EMPs) y de origen mesenquimal con la presión arterial pulmonar media (PAPm) en un modelo animal de hipertensión pulmonar postembólica (HPTEC).

**Material y métodos:** El modelo animal se desarrolló mediante embolización pulmonar semanal de microesferas de polidextrano de 300 micras en 13 cerdos Large White de 3 meses de vida. Se tomaron datos hemodinámicos y muestras sanguíneas basalmente, tras la primera y embolizaciones repetidas y una vez alcanzada la HP crónica (1 y 2 meses tras última embolización). Las MPs fueron determinadas por citometría de flujo (BD-LSRFortessa). EMPs requerían estar marcadas con CD146. Un panel con diferentes anticuerpos: CD90, CD105, CD44 y CD45 caracterizaron otros orígenes de MPs. Se aplicaron U-Mann Whitney, Friedman y el coeficiente de Spearman según análisis.

**Resultados:** La PAPm se incrementó de forma aguda y crónica post-embolización. MPs totales y EMPs se incrementaron en todas las fases del experimento, pero solo significativamente tras la primera embolización. EMPs tras embolismos repetidos se correlacionaron con PAPm tras la primera embolización rho: 0,743 p=0,022. Tras embolizaciones repetidas EMPs se correlacionaron con menor incremento en las PAPm (rho: -0,778 p = 0,014). Existieron diferencias significativas entre CD90+105+MPs basal y al final del experimento (p = 0,043), correlación con PAPm tras embolizaciones repetidas (rho: 0,924 p = 0,008) y con PAPm tras la primera embolización (rho: - 0,832 p = 0,0040). CD44+cd105-cd45+MPs difirieron en el primer embolismo agudo y los repetidos (p = 0,028), niveles tras el primer embolismo se correlacionaron con PAPm alcanzada cuando los embolismos se repetían (rho: 0,829 p = 0,042)

**Conclusiones:** Las EMPs se correlacionan en sentido inverso con la PAPm tras la primera embolización y tras embolizaciones repetidas. La liberación de EMPs reflejaría el estrés previo del endotelio. El incremento mantenido de PAPm agotaría la liberación de EMPs. Distintas micropartículas no endoteliales estarían en relación con PAPm tras un primer embolismo o tras embolizaciones repetidas.

Financiación: SEPAR (PI011/124), ISCHII-FIS(PI11/02308).

### PC-376 Resultados de un análisis GWAS de los fenotipos eritrocitarios y su relación con la trombosis

Vilalta N., López S.<sup>2</sup>, Martínez-Pérez A.<sup>2</sup>, Remacha Angel F.<sup>1</sup>, Sabater-Lleal M.<sup>3</sup>, Sardà M. P.<sup>1</sup>, Pujol-Moix N.<sup>4</sup>, Ziyatdinov A.<sup>2</sup>, Remacha J.<sup>1</sup>, Fontcuberta J.<sup>1</sup>, Nomdedéu J.<sup>1</sup>, Hamsten A.<sup>3</sup>, Souto J. C.<sup>1</sup>, Soria J. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España. <sup>2</sup>Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau. (IIB-Sant Pau). Barcelona, España. <sup>3</sup>Karolinska Institutet. Solna, Suecia. <sup>4</sup>Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, España

**Introducción:** La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una enfermedad compleja con una heredabilidad estimada del 60%, varios fenotipos intermediarios se han relacionado con la ETV, incluidos los 5 parámetros eritrocitarios reportados previamente (1).

**Objetivo:** Identificar los polimorfismos (single nucleotide polymorphisms, SNPs) que influyen en la varianza de las variables eritrocitarias, especialmente las relacionadas con la ETV.

**Metodología:** Se realizó con ~10M SNPs los análisis de asociación genómicos (*Genome-wide association analysis, GWAS*) de 18 fenotipos eritrocitarios en las 935 personas incluidas en las 35 grandes familias con trombosis del estudio GAIT2. Los fenotipos eritrocitarios estudiados fueron: Hemoglobina (Hb), hematófies (Htcs), hematocrito (Hto), volumen corpuscular medio (VCM), Hb corpuscular media (HCM), concentración de Hb corpuscular media (CHCMC), amplitud de la distribución eritrocitaria (RDW), reticulocitos (RET), reticulocitos de baja fluorescencia (LFR), de media fluorescencia (MFR), de alta fluorescencia (HFR), índice de fluorescencia reticulocitario (IRF), haptoglobina (HP), sideremia (Fe), capacidad total de transporte de hierro (TIBC), índice de saturación (SAT), ferritina sérica (FT) y receptor soluble de la transferrina (TFR).

**Resultados:** Se identificaron 12 SNPs asociados a los 5 fenotipos eritrocitarios previamente relacionados con la ETV (Tabla I). Destacando, el rs56036145 asociado con TFR que señala una variante intrónica localizada en el gen del inhibidor tipo 2 de la vía del factor tisular (*tissue factor pathway inhibitor 2, TFPI2*). El TFPI2 codifica una proteína que inhibe varias proteasas de la coagulación, tales como factor VII activado (aFVIIa/TF), FXa, plasmina y kalli-kreina. Estos datos refuerzan la relación genética entre TFR y ETV. Se reportan los SNPs con asociaciones más significativas.

**Conclusiones:** Usando la metodología GWAS se encontraron varias variantes genéticas involucradas en la variabilidad de los fenotipos eritrocitarios. Es de destacar la asociación del TFR con el TFPI2 que podría influir en la variabilidad del TFR y del

**Tabla I. Principales SNP asociados con los fenotipos eritrocitarios relacionados con VTE obtenidos en el GWAS de la población GAIT2**

Fenotipo	ρG	SNP	Cr.	Tipo	Gen	P
Hto	0.52	rs4460	22	Intergénico	PRR5-ARHGAP8	1·10 <sup>-6</sup>
		rs113104814	11	Intrónico	ARHGEF17	2·10 <sup>-6</sup>
		rs200232896	5	Intrónico	PDE4D	2·10 <sup>-6</sup>

(Continúa en la página siguiente)

**Tabla I (Cont.). Principales SNP asociados con los fenotipos eritrocitarios relacionados con VTE obtenidos en el GWAS de la población GAIT2**

Fenotipo	$\rho_G$	SNP	Cr.	Tipo	Gen	P
RDW	0.28	rs11394605	2	Intrónico	SCRT	$1.6 \cdot 10^{-7}$
IRF	0.45	rs3956837	12	Intrónico	PXN-AS1	$2.6 \cdot 10^{-7}$
		rs3774270	3	Intrónico	MASP1	$6.6 \cdot 10^{-7}$
SAT	0.7	rs1799945	6	Intrónico	HFE	$2.4 \cdot 10^{-7}$
		rs6000553	22	Intrónico	TMPRSS6	$2 \cdot 10^{-6}$
		rs792839	3	Intrónico	COL8A1/MIR548G	$4.8 \cdot 10^{-7} / 6.6 \cdot 10^{-7}$
TFR	0.4	rs9297983	8	Intergénico	FAM110B	$1.1 \cdot 10^{-7}$
		rs2519651	7	Intrónico	GNGT1	$3.3 \cdot 10^{-7}$
		rs56036145	7	Intrónico	TFPI2	$3.4 \cdot 10^{-7}$

$\rho_G$ : correlación genética con VTE; Cr: cromosoma.

riesgo de ETV. Estos datos poder ser útiles para investigar genes relacionados con los fenotipos eritrocitarios y con la ETV.

Trabajo soportados por las becas RIC RD12/0042/0032, FIS PI12/00612 y FIS PI 15/0269.

### PC-377 Evaluación de la capacidad trombogénica de las trampas extracelulares de neutrófilos mediante trombinografía automática calibrada

Monzón Manzano E.<sup>1</sup>, Justo Sanz R.<sup>2</sup>, Fernández Bello I.<sup>2</sup>, Jiménez Yuste V.<sup>2</sup>, Cebanu T.<sup>2</sup>, Butta Nora V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón-IISGM. Madrid. <sup>2</sup>Unidad de Hematología. Hospital Universitario La Paz-Idiap. Madrid

**Introducción:** Los neutrófilos son las células blancas más abundantes de la sangre y tienen un papel clave en el sistema inmune innato, ya que constituyen la primera línea de defensa del organismo. Una estrategia llevada a cabo por los neutrófilos para la eliminación de microorganismos invasores es la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs, neutrophil extracellular traps) a través de un proceso conocido como NETosis, liberándose una red de cromatina y proteínas antimicrobianas al espacio extracelular. Se ha demostrado que las NETs son un componente integral del trombo, ya que las cargas negativas del DNA unen ciertas proteínas plasmáticas, lo que las convierte en una base estructural para la adhesión, activación y agregación plaquetaria, elementos esenciales para la formación y estabilización del trombo.

**Objetivo:** Evaluar la capacidad trombogénica de las NETs mediante trombinografía automática calibrada (CAT) y observar el efecto de las plaquetas en la generación de trombina en presencia de NETs.

**Materiales:** 12 controles sanos fueron invitados a participar en el estudio. Los neutrófilos fueron aislados a partir de sangre entera mediante un gradiente de Ficoll y la posterior lisis de eritrocitos. Se obtuvo plasma rico en plaquetas (PRP)

### Bibliografía

1. Remacha A et al. Erythrocyte-related phenotypes and genetic susceptibility to thrombosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2016;59:44-8.

por centrifugación a 1100 rpm 10' a 23° y plasma libre en plaquetas (PFP) por una doble centrifugación a partir de PRP. Se cultivaron 200.000 neutrófilos por pocillo resuspendidos en PFP o PRP ajustado a distintas concentraciones de plaquetas. Para la generación de las NETs, los neutrófilos fueron estimulados con forbol 12-miristato-13 acetato (PMA) 100 nM durante 30' a 37°. La liberación de las NETs se verificó por microscopía de fluorescencia y se cuantificó con Picogreen. No se utilizó ningún reactivo para desencadenar la generación de trombina en el CAT. En el CAT se evaluó el potencial endógeno de trombina (ETP, trombina total generada, nMxmin); el lagtime (LT, tiempo hasta obtener una concentración de 10 nM de trombina, min); el tiempo al pico (ttpeak, tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de trombina, min) y el pico (peak, concentración máxima de trombina alcanzada, nM).

**Resultados:** En ausencia de plaquetas, solo neutrófilos resuspendidos en PFP y estimulados con PMA, la generación de trombina fue baja (pico= 34,85 nM). Por el contrario, cuando los neutrófilos se cocultivaron con plaquetas (PRP ajustado a 25.000,50.000, 75.000 y 100.000 plaquetas/ $\mu$ L) se observó una generación de trombina dependiente del número de plaquetas presentes. Esta generación de trombina fue aún mayor cuando los neutrófilos se estimularon con el PMA como consecuencia de la liberación de las NETs. Se observó que los parámetros LT y ttPeak tenían una ligera tendencia a disminuir, mientras que el ETP y el Pico parecieron aumentar en función del número de plaquetas presentes en el medio (Figura 1).

**Conclusión:** Nuestros resultados muestran que el CAT puede ser una técnica útil para evaluar la capacidad trombogénica de las NETs. Esta capacidad trombogénica está ligada a la presencia y a la cantidad de plaquetas presentes en el medio.

Trabajo financiado por FIS-FONDOS FEDER PI15/01457 y CP14 / 00024.

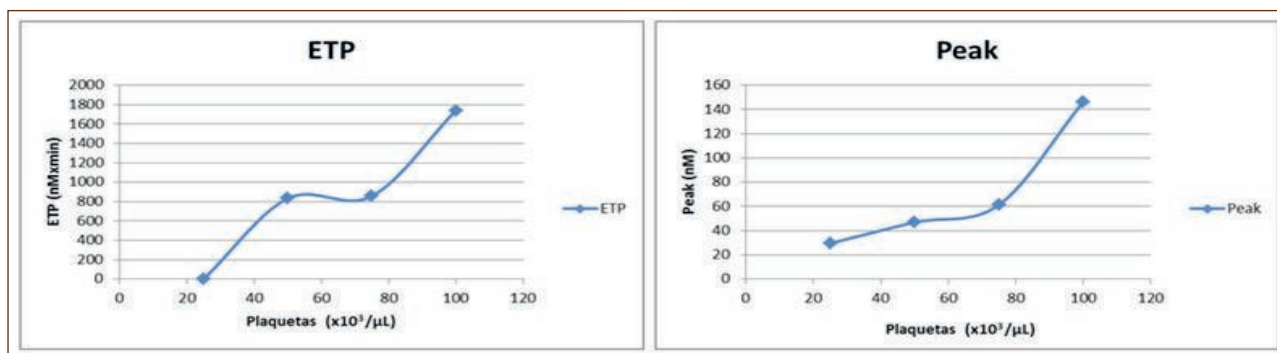


Figura 1. Variación del potencial del potencial endógeno de trombina (ETP) y del pico (Peak) en función del número de plaquetas presentes en el medio.

### PC-378 La escala PRETEMED como predictora de mortalidad en el paciente onco-hematológico hospitalizado

**Figueroa Mora R.<sup>1</sup>, Alfonso A.<sup>1</sup>, Villar S.<sup>1</sup>, Martínez-Calle N.<sup>1</sup>, Marcos M.<sup>1</sup>, López Picazo J.<sup>1</sup>, Gil-Bazo I.<sup>1</sup>, García-Mouriz A.<sup>1</sup>, Páramo José A.<sup>1</sup>, Hermida J.<sup>2</sup>, Lecumberri R.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Centro de Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra. Pamplona

**Introducción:** Aunque existen algunas escalas validadas para la estratificación del riesgo trombotico del paciente hospitalizado por patología médica aguda (Padua, PRETEMED), su utilización en la práctica habitual es infrecuente. Las alertas electrónicas (e-alertas) son una herramienta potencialmente beneficiosa para la prevención del TEV en este contexto. Presentamos un sub-análisis de nuestra experiencia con un nuevo sistema de e-alerta v.2.0 para la prevención del TEV en el paciente onco-hematológico hospitalizado, enfocado a evaluar variables relacionadas con la mortalidad.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos consecutivos hospitalizados en nuestro centro con cáncer activo. Se registraba en cada ingreso el riesgo trombotico según la escala PRETEMED (Tabla I), considerándose alto riesgo una puntuación  $\geq 4$  puntos. Se recogieron variables clínicas, incidencia de TEV, hemorragia mayor y mortalidad durante la hospitalización y 30 días tras el alta.

**Resultados:** Entre abril de 2014 y diciembre de 2016 se incluyeron 1072 pacientes, de los que completaron el seguimiento un total de 1055 pacientes (Tabla I). La tasa de fallecidos en el seguimiento fue de 13,2%. En el análisis multivariante, variables como trombopenia grado IV, eventos hemorrágicos, estancias prolongadas ( $\geq 4$  días), estadio avanzado se asociaron con una mayor mortalidad. Por el contrario, las neoplasias hematológicas o estar bajo tratamiento quimioterápico activo resultaron factores asociados con menor mortalidad. La puntuación en la escala PRETEMED resultó predictora de mortalidad (8% de mortalidad en pacientes con 3-4 puntos; 12,7% en 5-6 puntos, 20% en  $\geq 7$  puntos;  $p < 0,0001$ ).

Tabla I. Características generales de los pacientes

	Fallecidos	No fallecidos	p
n	139	916	
Edad	64,4 $\pm$ 13,2	61,6 $\pm$ 13,3	0,8
Sexo (V/M)	90/49 (64,7%)	528/388 (57,6%)	0,11
<b>Cáncer</b>			
• Pulmón	34 (21,4%)	125(78,6%)	0,0009
• Colo-rectal	14 (8%)	160 (92%)	0,028
• Gastro-intest.	16 (17,2%)	77 (82,8%)	0,22
• Páncreas	14 (18,7%)	61 (81,3%)	0,14
• Mama	4 (10,2%)	35 (89,8%)	0,58
• Próstata	4 (10,8%)	33 (89,2%)	0,66
• Nefro-urin.	12 (27,3%)	32 (72,7%)	0,004
• Ginecolog.	5 (6,3%)	74 (93,7%)	0,06
• Hematolog.	17 (7,9%)	199 (92,1%)	0,009
• Otros	19 (13,7%)	120 (86,3%)	0,85
<b>Score riesgo <math>\geq 7</math> puntos</b>	6 (3-12) 58/81 (41,7%)	5 (3-13) 232/679 (25,3%)	n.s 0,00006
<b>Enf. avanzada</b>	111/139 (79,9%)	463/916 (50,5%)	< 0,0001
<b>Tto. quimio</b>	105/139 (75,5%)	766/916 (83,6%)	0,019
<b>Estancia (días) <math>\geq 4d</math></b>	2-140 125/139 (89,9%)	0-101 528/916 (57,6%)	< 0,0001
<b>Plaquetas</b>	240 $\pm$ 163	230 $\pm$ 122	n.s
<b>Leucocitos</b>	9,8 $\pm$ 6,6	8,3 $\pm$ 7,7	n.s
<b>Hemoglobina</b>	11,5 $\pm$ 2,1	11,3 $\pm$ 2,1	n.s
<b>Profilaxis</b>	95/139 (68,3%)	618/916 (67,5%)	0,83
<b>TEV</b>	5/137 (3,6%)	25/910 (2,7%)	0,55
<b>Hemorragia</b>	17/137 (12,4%)	20/910 (2,2%)	< 0,0001

G-I: gastrointestinal; Nefro-urin: nefrouinario; Ginecolog: ginecológico; Hematolog: hematológico; Enf. avanzada: enfermedad avanzada; Tto. quimio: tratamiento quimioterápico; n.s: no significativo.

**Conclusiones:** Por primera vez se describe una potencial utilidad de la escala PRETEMED como predictora de riesgo de mortalidad precoz (a 30 días) en el paciente oncológico hospitalizado. Otros factores como la trombopenia grado IV, los eventos hemorrágicos o las estancias hospitalarias prolongadas se asociarían también con mayor mortalidad en este grupo de pacientes. Estos resultados deberían validarse en futuros estudios.

*Trabajo parcialmente financiado por una beca para la investigación biomédica con bemparina de Laboratorios Farmacéuticos ROVI y por una ayuda a proyectos de investigación del Instituto de Salud Carlos III y del FEDER (PI13/01029).*

### PC-379 GWAS del ADN libre en plasma en familias de proyecto GAIT2

López S.<sup>1</sup>, Martínez-Pérez Á.<sup>1</sup>, Vilalta N.<sup>2</sup>, Rodríguez-Rius A.<sup>1</sup>, Muñoz C.<sup>1</sup>, Souto J. C.<sup>2</sup>, Soria J. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Genómica de Enfermedades Complejas. IIB Sant Pau. Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>2</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis. Departamento de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** El ADN libre en plasma (cfDNA) liberado por los neutrófilos durante el proceso de netosis es un marcador de las trampas extracelulares de los neutrófilos (NETs) que contribuye al riesgo de trombosis. El cfDNA representa el andamiaje donde se adhieren y se activan las plaquetas, además de los factores procoagulantes que inducen la formación de fibrina para generar un trombo. Niveles elevados de NETs también se asocian a enfermedades inflamatorias y autoinmunes, por ello las NETs se han propuesto como nexo de unión entre los procesos inflamatorios y la trombosis.

**Objetivo:** Identificar variantes genéticas asociadas a la variabilidad en los niveles de cfDNA en familias españolas del proyecto Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia 2 (GAIT2).

**Material y método:** El cfDNA se cuantificó en plasma en 935 individuos de 35 familias con trombosis idiopática del GAIT2. La concentración de cfDNA se determinó por fluorescencia (Sytox Green 2 µM) a 485nm/538nm (excitación/emisión). Los resultados de la concentración de cfDNA en ng/ml fueron normalizados restando a cada individuo la mediana del cfDNA obtenido en cada placa para eliminar la variabilidad entre placas. Los individuos se genotiparon mediante HumanOmniExpressExome-8v 1.2 (N = 324) y HumanCoreExome-1.2v1.1 (N = 610) (Illumina). Tras filtrar por call rate (> 98%), HWE (p < 1e-6) y MAF (< 1%) se obtuvieron 485.672 SNPs en todas las muestras. Mediante análisis de imputación genotípica utilizando datos del proyecto 1000G, la densidad de genotipos aumentó a ~10M SNPs por cada individuo. Finalmente, se realizó un análisis de asociación a nivel de todo el genoma (GWAS) para cada SNP con el cfDNA.

**Resultados:** Hemos identificado varias señales de asociación significativas con el cfDNA en el gen *ORM1* que codifica para la proteína orosomucoide 1. El SNP más significativo es el rs1687391 (p-val < 1e-08). Orosomucoide 1 se expresa en hígado y es secretada al plasma donde actúa como proteína transportadora. Es una

proteína clasificada como reactante de fase aguda, que aumenta su concentración considerablemente durante los procesos de inflamación. Recientemente, *ORM1* se ha asociado a la variabilidad interindividual del potencial de generación de trombina (TGP) (Rocanin-Arjo A Blood 2014), lo que indica su implicación en la hemostasia y la trombosis.

**Conclusiones:** Hemos identificado una señal de asociación estadísticamente significativa entre el gen *ORM1* y el cfDNA de las NETs. Teniendo en cuenta la asociación de *ORM1* con la capacidad de un individuo de generar trombina, nuestros resultados sugieren que el cfDNA podría estar implicado en el mecanismo a través del cual *ORM1* modula los niveles de trombina y así contribuir al riesgo tromboembólico.

*Becas: PI12/00612, RD12/0042/0032, SGR-01068, SGR-1240, PI15/00269*

### PC-380 Trombopprofilaxis en pacientes diagnosticados de linfoma o mieloma y tratados con quimioterapia en régimen ambulatorio

Garrido Ruiz R.<sup>1</sup>, Ruiz Mercado M.<sup>2</sup>, Mingot Castellano M. E.<sup>3</sup>, López Martín J. C.<sup>4</sup>, Capote García J.<sup>5</sup>, Kestler K.<sup>6</sup>, Caparros Miranda I. S.<sup>7</sup>, Campos Álvarez R. M.<sup>8</sup>, Sánchez Ramírez M.<sup>1</sup>, Capote Huelva F. J.<sup>5</sup>, Rodríguez Martorell F. J.<sup>2</sup>, Gutiérrez Pimentel M. J.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real, Cádiz. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>3</sup>Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla. <sup>5</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. <sup>6</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. <sup>7</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>8</sup>Hospital Universitario de Jerez. Jerez de la Frontera, Cádiz. <sup>9</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción:** La patogenia de la trombosis asociada al cáncer ha sido ampliamente estudiada, destacándose su naturaleza multifactorial. A pesar de ello, sigue existiendo una gran heterogeneidad en las recomendaciones de instauración de trombopprofilaxis, con poblaciones infrarrepresentadas como las neoplasias hematológicas. Es cada vez más necesario encontrar herramientas de ayuda al clínico para la estratificación del riesgo embólico y valorar la utilidad de modelos ya existentes (Khorana) en los pacientes oncohematológicos.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico. Se incluyeron 268 pacientes (125M/143V; mediana de edad 58 años, 18-94) diagnosticados en el año 2014 de Linfoma o Mieloma (criterios OMS 2008) que recibieron tratamiento quimioterápico en régimen ambulatorio. Se realizó un seguimiento durante 6 meses, registrándose las variables clínico-biológicas recogidas en las principales guías de práctica clínica (ACCP, NCCN, ISTH, ESMO) como factores de riesgo a tener en cuenta para instaurar trombopprofilaxis. Nuestro objetivo fue crear un algoritmo de predicción de desarrollo de fenómenos tromboembólicos, incluyendo las variables que desde el diagnóstico de la neoplasia hubieran influido, de manera significativa, en la aparición de eventos trom-

bóticos, mediante análisis por curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y regresión de Cox uni y multivariante.

**Resultados:** Del total de pacientes, el 21,6% se diagnosticaron de Mieloma, el 62,3% de Linfoma no Hodgkin, el 13,8% de Linfoma Hodgkin y el 2,2% de macroglobulinemia de Waldenström. 67 pacientes (25%) iniciaron algún tipo de trombotoprofilaxis. El fármaco más usado fue la Heparina de Bajo peso Molecular (59,7%) seguido de la antiagregación (34,3%). Se calculó el índice de Khorana en todos los pacientes, con una mediana de 1 puntos. Solo 21 pacientes (8%) se consideraban de alto riesgo aplicando este score (13 de ellos iniciaron trombotoprofilaxis). De los 268 pacientes, 12 (4,2%) desarrollaron eventos trombotóxicos venosos. No hubo fenómenos arteriales durante el seguimiento. Tres de ellos tenían prescrita trombotoprofilaxis y solo 3 eventos se produjeron en pacientes catalogados de alto riesgo por el score de Khorana ( $\geq 3$ ).

No se encontraron diferencias de eficacia entre las distintas opciones de tratamiento antitrombótico. Los factores de riesgo protrombóticos más prevalentes fueron el uso de esteroides a dosis altas (55,2%), doxorubicina como parte de la terapia (43,7%) y la Hemoglobina  $<10$  g/dl (34,7%). Sin embargo, los factores relacionados con la aparición de eventos trombotóxicos con significación estadística fueron la inmovilización y los antecedentes personales de enfermedad tromboembólica venosa. Con los datos obtenidos se ha construido un modelo de algoritmo con capacidad de predicción global del 92,3%, especificidad del 94,4% y sensibilidad del 45,5% (Tablas I y II).

**Conclusiones:** El score de Khorana no ha mostrado utilidad en la prevención de eventos trombotóxicos de la población de nuestro estudio. Proponemos la creación de un algoritmo de estratificación de riesgo embólico específico para los pacientes con Linfoma o Mieloma, que debe ser validado.

**Tabla I. Características de los pacientes con enfermedad tromboembólica**

Sexo	Edad	IMC	Diagnóstico	Índice Khorana al diagnóstico	Factores de riesgo protrombóticos presentes durante el seguimiento	Profilaxis antibiótica	Localización del trombo	Día desde el diagnóstico hasta la aparición del trombo
Varón	87	21,51	Mieloma	0	Antecedentes de ETV + comorbilidades $\geq 2$ Índice Charlson	No	TVP MMII	258
Mujer	71	36,57	LNH de células grandes B	3	Plaquetas preQT $\geq 350 \times 10^9/L$ , uso de eritropoyetina, obesidad, inmovilización, comorbilidades $\geq 2$ índice Charlson, doxorubicina, esteroides a altas dosis	No	TVP MMII + TEP	150
Varón	75	---	LNH de células grandes B	1	Esteroides a altas dosis, doxorubicina	No	TVP MMII	0
Varón	41	25,15	LH esclerosis nodular	2	Plaquetas preQT $\geq 350 \times 10^9/L$ , doxorubicina	No	TVP MMSS	11
Varón	65	27,05	LNH de células grandes B	1	Esteroides a altas dosis, doxorubicina	No	Trombosis por catéter	4
Mujer	74	---	LNH de células grandes B	1	Comorbilidades $\geq 2$ índice Charlson, doxorubicina	No	Trombosis por catéter	128
Mujer	21	24,14	LNH de células grandes B	3	Plaquetas preQT $\geq 350 \times 10^9/L$ , leucocitos preQT $\geq 11 \times 10^9/L$ , esteroides a altas dosis	Sí	Trombosis yugular	14
Varón	51	30,12	LNH de células grandes B	2	Leucocitos preQT $\geq 11 \times 10^9/L$ , radioterapia, inmovilización, esteroides a altas dosis, doxorubicina	No	TVP MMSS	2
Varón	67	---	LNH folicular	1	Inmovilización, esteroides a altas dosis	No	TVP MMII	20

(Continúa en la página siguiente)



Sexo	Edad	IMC	Diagnóstico	Índice Khorana al diagnóstico	Factores de riesgo protrombóticos presentes durante el seguimiento	Profilaxis antibiótica	Localización del trombo	Día desde el diagnóstico hasta la aparición del trombo
Mujer	62	---	LNH folicular	4	Hb < 10 g/dl preQT, plaquetas preQT $\geq$ 350 x 10 <sup>9</sup> /L, leucocitos preQT $\geq$ 11 x 10 <sup>9</sup> /L, inmovilización	Sí	---	0
Mujer	71	25,39	Mieloma	0	Antecedentes ETV, radioterapia, esteroides a altas dosis, inmovilización	NO	TVP MMSS	97
Varón	57	34,72	LH depleción linfocítica	1	Ninguno	Sí	TEP	50

Factores de riesgo con significación < 0,3 Modelo de regresión de Cox no ajustado				
	HR	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior	p-value
Hemoglobina <10 g/dl	0,09	0,07	1,37	0,084
Uso de Eritropoyetina	1,89	0,17	21,23	0,604
ETV previa	5,76	0,84	39,39	0,074
Inmovilización	13,14	2,06	83,83	0,006
Uso de catéter central	13,17	0,98	175,8	0,051
Esteroides a altas dosis	1,43	0,29	7,1	0,659
Factores de riesgo con significación estadística Modelo de regresión de Cox ajustado				
ETV previa	7,93	1,50	41,85	0,015
Inmovilización	12,19	2,99	49,64	<0,001

## Tratamientos antitrombóticos

### PC-381 Autocontrol del TAO: autonomía y calidad de vida en pacientes con AVK

**Butrón Vila M.ª R., Valverde de Quevedo J. M., Rodríguez Fernández M. J., Bardán Rebollar D., Palomo Bravo Á., Heiniger Mazo A. I.**

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

**Introducción:** El tratamiento anticoagulante oral (TAO) con antivitaminas K (AVK) ha demostrado su utilidad y eficacia en los últimos 60 a, en la profilaxis y tratamiento de los enfermos con enfermedad tromboembólica, ya sea de origen arterial como venoso, mejorando su calidad de vida. Es preciso individualizar y monitorizar la dosis adecuada para cada paciente, dada la variabilidad en su respuesta, por los factores individuales que influyen en el efecto de las AVK: genéticos, dieta, medicaciones concomitantes, realizándose controles periódicos para mante-

nerlos dentro de un Rango Terapéutico establecido internacionalmente, mediante ajuste de dosis con INR (ratio normalizado internacional), para evitar posibles efectos adversos derivados de la variabilidad individual de los enfermos. Los modelos de control del TAO han variado desde su inicio, pasando de realizarse en los Centros Especializados en Anticoagulación del Sº de Hematología (CEA), en sangre venosa, y desde los 90º, con la aparición de los coagulómetros portátiles y el incremento del nº de pacientes con indicación de AVK, en sangre capilar, con descentralización a Centros de Atención Primaria (CAP), y desarrollo de los primeros Programas de Autocontrol del TAO. En España, la tasa de controles en CEA es 59,5%, en CAP es 37,9%, y 0,8% corresponde al Autocontrol (realizado por el paciente o el familiar cuidador) o con pauta realizada en el CEA (Autoanálisis), tras la realización de un Curso de Formación Teórico-Práctico. Hay múltiples argumentos para potenciar el Autocontrol de las AVK en nuestro medio:

- Clínicos: técnica sencilla, realizada por los pacientes y/o sus cuidadores, tras un Curso de Formación específico, no siendo la edad avanzada o un bajo nivel educativo excluyentes, con mejoría en el TTR (tiempo total en rango), frente a los que



la realizan en CEA ó CAP, con reducción de complicaciones hemorrágicas ó trombóticas.

- Mejora en la autonomía y calidad de vida: se evitan las punciones en vena, traslados a los centros de control, autonomía en viajes, vacaciones, etc., y mayor responsabilidad y conocimiento de esta terapéutica, mejoría de la adherencia al tratamiento, y posibilidad de control más frecuente.
- Argumentos de tipo económico: menor absentismo laboral (tanto de los pacientes como de los acompañantes) y los costes sociales indirectos derivados del transporte utilizado. También supone un ahorro en los costes sanitarios globales, derivado de la disminución de los efectos adversos en estos pacientes (menos ingresos hospitalarios).

**Método:** En Málaga, a finales de los 90' se puso en marcha un Proyecto Piloto de Autocontrol, contando con la colaboración de la Asociación de Pacientes Anticoagulados de Málaga (A.P.A.M.), Cursos de Formación teórico-prácticos realizados por la Unidad de TAO del H.R.U. de Málaga. Y se han realizado Encuestas de Satisfacción para valoración personalizada por los pacientes.

**Resultados:** En los últimos 20 años han iniciado Autocontrol 302 pacientes con rango de edades entre 2 y 92 años, impartiendo 53 cursos de Formación global y 8 cursos de Formación continuada, tanto a los pacientes como a los familiares/cuidadores. Por sexos: masculino (153) y femenino (149). Por edades: < 35 a (19), de los cuales < 18 a (5), 35-65 a (126) y > 65 a (153). Por patología: prótesis cardíacas (168), ETEV (80), FA (84), ACV (20), Trombofilia (30). Hemos tenido 175 consultas a nuestra Unidad, principalmente por paso a HBPM (procedimientos invasivos). Y la tasa de eventos hemorrágicos mayores/ trombóticos en estos pacientes ha sido 2,92 %. Se han realizado 30 Encuestas de Satisfacción.

**Conclusiones:** El Autocontrol del TAO con AVK es compatible con cualquiera de los modelos asistenciales actualmente existentes, y a la luz de las evidencias clínicas, sociales y económicas, debería considerarse de elección para los pacientes que precisen de dicha medicación, siempre bajo la tutela de un CEA (adiestramiento, seguimiento y asistencia en caso de situaciones especiales).

### PC-382 La función renal puede ser un factor predictivo de la discontinuación de anticoagulantes orales de acción directa en pacientes con fibrilación auricular

Martínez Marín A., Navarro Almenzar B., Cerezo Manchado J. J., García Candel F., Martínez García A. B., Moya Arnao M., Fernández Poveda E., Salido Fiérez E., Pérez López R., Berenguer Piqueras M., Rosique Cortina P., Cabañas Perianes V., Blanquer Blanquer M., Labbadia F., Moreno Belmonte M. J., Rubio Tejero A. I., Funes Vera C., Monserrat Col J., Gómez Espuch J., Sánchez Salinas A., Moraleda Jiménez J. M.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB. Universidad de Murcia. Murcia

**Introducción:** Los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) están indicados en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular (FA). Sin embargo,

estos fármacos no están exentos de distintos problemas de discontinuación.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue analizar qué factores podrían predecir la interrupción de la terapia anticoagulante al inicio del tratamiento.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes tratados con ACODs en nuestra unidad de 2011-2016. Los datos fueron obtenidos de nuestro registro hospitalario. Las variables principales investigadas fueron: el porcentaje de pacientes que suspendieron el fármaco y el motivo principal por el que se suspendió: *éxitus* relacionado o no relacionado, sangrado mayor y eventos tromboembólicos. Los análisis estadísticos se realizaron usando SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

**Resultados:** Se incluyó un total de 514 pacientes con una mediana de edad de 74 (73-75) años. De ellos, 301 (58,6%) eran mujeres. La media de CHA2DS2-VASc y HAS-BLED fueron 3,9 (3,8-4,1) y 2,5 (2,4-2,6) puntos, respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 1,2 (1,0-1,3) años. Interrumpieron el tratamiento 82 pacientes, siendo la primera razón el *éxitus*, que en total fueron 33 (6%). Solo un paciente tuvo un *éxitus* relacionado con la ingesta del fármaco (0,19%). También analizamos qué factores podrían predecir la interrupción del fármaco en nuestros pacientes. Vimos que solo la edad y el aclaramiento renal fueron capaces de predecir la discontinuación  $p < 0,001$  y  $p = 0,02$  respectivamente. En el análisis multivariante demostró que los pacientes con un aclaramiento renal entre 30-50 o < 30 mililitros por minuto tienen 4,2 (1,5-11) y 3,0 (1,0-9,0) veces más riesgo de interrupción, respectivamente, que los pacientes con más de 50 mililitros por minuto. También la edad mantuvo un valor de  $p$  inferior a 0,05 en el estudio multivariante.

**Conclusiones:** El aclaramiento renal, que se ha relacionado con otros resultados importantes en el tratamiento anticoagulante oral para la FA, también podría ser un factor importante para predecir la discontinuación del fármaco y podría incluirse en futuras escalas predictivas.

### PC-383 Tromboprofilaxis en mujeres con abortos de repetición

Gabilondo J. M., Loza Aguirre Jesús Á., Pereda Vicandi Á., Salazar Calleja R., de Miguel Sánchez C., Díez Angulo R., Menchaca Echevarria C., Mendizabal Abad A., Oizartabal Ormategi I., Pérez Persona E., Robles de Castro D., Rodríguez Eleta F., Sainz García A., Guinea de Castro J. M.

Organización Sanitaria de Araba. Vitoria

**Introducción:** Existe una importante controversia sobre la indicación de la tromboprofilaxis durante la gestación y el puerperio, máxime en abortos de repetición. Lo cierto es que cada día acuden a nuestra consulta mujeres con este antecedente, en las que debemos valorar el inicio de tromboprofilaxis, cuando no existe una evidencia clara de su eficacia terapéutica.

**Objetivo:** Conocer el perfil de riesgo trombótico de las mujeres con abortos de repetición y valorar el papel de la tromboprofilaxis en este grupo de gestantes.

**Material y métodos:** Partiendo de nuestro Registro de Complicaciones Trombóticas y Embarazo, hemos analizado la tromboprofilaxis en mujeres con abortos de repetición entre 2013 y 2017 en el Hospital Universitario de Álava. Definimos el aborto de repetición como tres o más episodios en menores de 35 años o dos o más en mujeres mayores de esta edad. Todas las mujeres incluidas tenían realizado un estudio estándar de trombofilia. En todos los casos se explicó a la mujer la evidencia existente y el riesgo-beneficio de dicho tratamiento, siendo necesario su consentimiento para el inicio de la profilaxis. La tromboprofilaxis se realizó con Tinzaparina o Enoxaparina. Se añadió antiagregación en casos de Síndrome antifosfolípido (SAF). Se realizaron controles trimestrales de complicaciones y de anti-Factor Xa.

**Resultados:** Se registraron un total de 206 mujeres, de 17 a 47 años, con una moda de 37 años. Más de la mitad de los casos (121, 59%) tenían antecedente de abortos de repetición. De ellas el 13% presentaron aborto en el primer trimestre a pesar de tromboprofilaxis. Hubo 60 mujeres en las que se evidenció trombofilia subyacente, con un 11% (7) de abortos. Se registraron 22 SAF, de los cuales solo 2 acabaron en aborto. Hubo 2 mujeres con déficit de Proteína C, con gestación a término. De las 14 pacientes con déficit de Proteína S, hubo 5 abortos y 9 presentaron evolución favorable. 2 gestantes con mutación del Factor XII, 2 con mutación del V Leiden, y 8 de la Protrombina, todas ellas con buena evolución. Hasta en 9 mujeres se detectó MTHFR. De las 61 mujeres sin trombofilia, objetivamos un 18% (11) de abortos. De entre las 35 mujeres que llegaron a término, 3 tuvieron preeclampsia, 1 mujer antecedente de seis abortos previos y otra presentó aborto anterior a pesar de heparina profiláctica. Las 15 mujeres restantes están actualmente en curso, habiendo superado el primer trimestre de embarazo. En ningún caso hubo complicaciones asociadas a la heparina.

**Conclusión:** El 87% de las mujeres con abortos de repetición consiguieron, con tromboprofilaxis, un embarazo a término o en curso, superado el primer trimestre. En el 50% de ellas se detectó una trombofilia. A la luz de estos resultados se discute la eficacia implantacional de la heparina.

### PC-384 Monitorización de los niveles de anti-Xa en pacientes anticoagulados con anticoagulantes de acción directa

**Dominguez Velasco N., García Díez M., García-Donas Gabaldón G., Herruzo Delgado B., Benítez Montero J., Rodríguez Fernández A.**

Unidad de Gestión Clínica de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

**Introducción:** Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) tienen la ventaja de no necesitar monitorización debido a su farmacocinética predecible, sin embargo, en determinadas circunstancias es necesario conocer su concentración en sangre (insuficiencia renal, intervenciones quirúrgicas urgente). En los inhibidores directos del FXa la determinación de la actividad anti-Xa mediante calibradores y sustratos específicos permite cuantificar el fármaco.

**Método y objetivos:** Estudio observacional retrospectivo de 35 pacientes anticoagulados con Rivaroxaban y Apixaban, desde noviembre de 2014 hasta marzo de 2017. La indicación del tratamiento fue fibrilación auricular no valvular (FANV), y en 3 por enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Se recogieron los siguientes datos: edad, filtrado glomerular (FG), dosis, CHADSVASC, HASBLED y actividad anti-Xa en plasma citratado, mediante ensayo cromogénico (Innovance heparin) con sustrato específico para medir la actividad anti-Xa de HBPM, que es el que habitualmente disponemos en la mayoría de laboratorios para observar si había alguna linealidad/relación que nos pudiera servir para el manejo de los ACODs en la práctica clínica diaria.

**Resultados:** Se recogieron muestras de 14 pacientes tratados con Rivaroxaban y 21 con Apixaban, en el pico máximo de acción, a las 3 horas de la toma del fármaco, a la semana, mes, 3 meses, 6 meses y año de iniciado el tratamiento. La población con Rivaroxaban presentaba una edad media de 67.5 años (42-85), 11 recibieron dosis de 20 mg y 3 de 15 mg. 11 anticoagulados por FANV y 3 por ETV. El FG medio era 77.8 ml/min (48-152), CHADSVASC de 3.36 (1-6), y HASBLED 2.27 (1-3). La media de Anti-Xa fue 1.47 UI/ml para la dosis de 20 mg/24h (rango 0.3-2.95), y la media para 15 mg/24h fue 0.8 UI/ml (rango 0.16-1.08). Como complicaciones, un paciente tuvo un SCA, con niveles en rango terapéutico, y otro presentó hematuria teniendo niveles de Anti-Xa > 2 UI/ml en la monitorización de rutina (el día del evento no se pudo determinar la actividad). Los 21 pacientes que recibieron Apixaban tenían una edad media de 70.4 años (52-85). 7 recibieron dosis de 2.5 mg y 14 de 5 mg. Todos anticoagulados por FANV. El FG medio fue 62.7 ml/min (44-109), CHADSVASC de 3.38 (2-5) y HASBLED 3.23 (1-5). La media de Anti-Xa para la dosis de 2.5 mg fue 1.06 UI/ml, rango 0.31- 2.08, y para la de 5mg fue 1.4 UI/ml, rango 0.53 -2.62. Como complicaciones, dos pacientes sufrieron un AVC, ambos en rango terapéutico de Anti-Xa. Como complicaciones hemorrágicas hubo dos hemorragias digestivas altas, ambos con niveles de Anti-Xa superiores a 1.5 UI/ml, en la monitorización de rutina (Tabla I).

**Conclusiones:** Los niveles de anti-Xa para dosis terapéuticas de los HBPM oscila entre 0.5-1.2 UI/ml. La actividad Anti-Xa es útil para medir los niveles de HBPM, sin embargo, no se correlacionan

Tabla I

	Rivaroxabán	Apixabán
n	14	21
Edad (años)	67,5 (42-85)	70,4 (52-85)
Dosis paciente	15 mg: 3 20 mg: 7	2,5 mg: 7 5 mg: 14
FG (ml/min)	77,4 ml/min	62,5 ml/min
CHAD2VASC2	3,36	3,38
HASBLED	2,27	3,23
Anti-Xa (UI/ml)	15 mg: 0,8 20 mg: 1,47	2,5 mg: 1,06 5 mg: 1,4

adecuadamente con los niveles séricos de ACODs. Dicha actividad, no está aprobada en ficha técnica para la determinación de otros anti-coagulantes, pero a pesar de ellos en nuestra pequeña serie, hemos observado correlación entre niveles de Anti-Xa > 1.5UI/ y mayor riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas por lo que nos podría dar una aproximación cualitativa de la actividad de los ACODs.

### PC-385 Hemorragias severas con anticoagulantes directos: experiencia en un único centro

Ordoñez Vahi S., Díez del Corral B., Raposo Puglia J.A, Estella García A., Campos Álvarez R. M., Garzón López S.

Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera, Cádiz

**Introducción:** Más del 1% de la población española realiza tratamiento anticoagulante oral por diferentes motivos, siendo el más prevalente de ellos la fibrilación auricular crónica. A los anti-coagulantes orales *clásicos* se han unido en los últimos años los anticoagulantes de acción directa (ACOD) que ejercen inhibición selectiva de la trombina y del factor Xa. Por su cada vez mayor prevalencia justificada en estudios por datos de seguridad y eficacia es necesario conocer sus efectos secundarios, siendo la hemorragia el de mayor gravedad y repercusión.

**Objetivo:** Conocer la incidencia y características de las hemorragias grado III-IV de la OMS de pacientes en tratamiento con ACOD.

**Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo de los episodios hemorrágicos grado III-IV en pacientes anticoagulados con ACOD en el Hospital de Jerez de la Frontera de Enero a Diciembre de 2016. Se recogieron factores demográficos, ACOD y dosis, motivo de anticoagulación, riesgos trombótico y hemorrágico –escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC y HAS-BLED-, localización de la hemorragia, si fueron o no espontáneas, antiagregación concomitante, insuficiencia hepática o renal, niveles de hemoglobina y plaquetas, necesidad de transfusión y número de concentrados transfundidos, uso de medidas reversoras y éxitos.

**Resultados:** En el año 2016 se realizaron 1118 prescripciones de ACOD (40.7% Apixaban; 29.2%; Dabigatran 27.4%; Edoxaban 2.5%. En este tiempo se produjeron 13 hemorragias de estas características, lo que supone una incidencia del 1.16%. La media de edad fue de 76,5 años (69.2% varones). Los pacientes realizaban

tratamiento con: dabigatran 110 mg (N = 5), rivaroxaban 15 mg (N = 3), apixaban 5 mg (N = 3), dabigatran 150 mg (N = 1) y rivaroxaban 20 mg (N = 1). Casi un 70% de los pacientes (N = 9) presentaba CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC ≥ 3; respecto al riesgo hemorrágico, un 30.7% (N = 4) presentaba HAS-BLED ≥ 3. En el 76,9% de los casos (N = 10) se produjo hemorragia digestiva (HD) mientras que en el restante 23,1% (N = 3) la localización fue intracraneal (1 con rivaroxaban, 1 con apixaban, 1 con dabigatran). La única hemorragia no espontánea se produjo en este último grupo (traumatismo craneoencefálico), siendo las restantes 12 espontáneas. El 15.3% (N = 2) se encontraba también antiagregado (un paciente con AAS y otro con clopiogrel). Casi la mitad de los pacientes (N = 6) presentaba FG >50 ml/min (CDK-EPI). Únicamente un paciente presentaba FG < 15 ml/min en el contexto de una insuficiencia renal crónica agudizada. Ningún paciente presentaba insuficiencia hepática. La media de cifra de Hb se situaba en 7.6 g/dl (máximo 16.6 g/dl, mínimo 4.5 g/dl). En todos los casos de HD se transfundieron concentrados de hematíes; en la mitad de ellos se transfundieron 2 CH. Ningún paciente presentaba trombopenia (media 216 x 10<sup>3</sup> plq/μl). Solo en dos casos se realizó reversión con concentrado de complejo protrombínico y en un caso (HIC tras TCE) se empleó el antídoto específico de Dabigatran, *Idarucizumab*. Ningún paciente falleció a causa de la hemorragia (Figuras 1 y 2).

GRADOS DE SEVERIDAD DE HEMORRAGIA SEGÚN LA OMS	
GRADO	MANIFESTACIÓN
0	Ninguna
1	Petequias, equimosis de menos de 2,5 cm, sangre oculta en heces u orina, leves pérdidas vaginales
2	Hemorragia evidente que no requiera transfusión de concentrado de hematíes, aparte de las necesidades transfusionales rutinarias: epistaxis, hematuria, hematemesis, melenas
3	Hemorragia que requiera la transfusión de 1 o más concentrados de hematíes
4	Hemorragia con amenaza vital, definida como una hemorragia masiva que causa compromiso hemodinámico o hemorragia dentro de un órgano vital (por ejemplo hemorragia intracraneal, pericárdica, pulmonar)

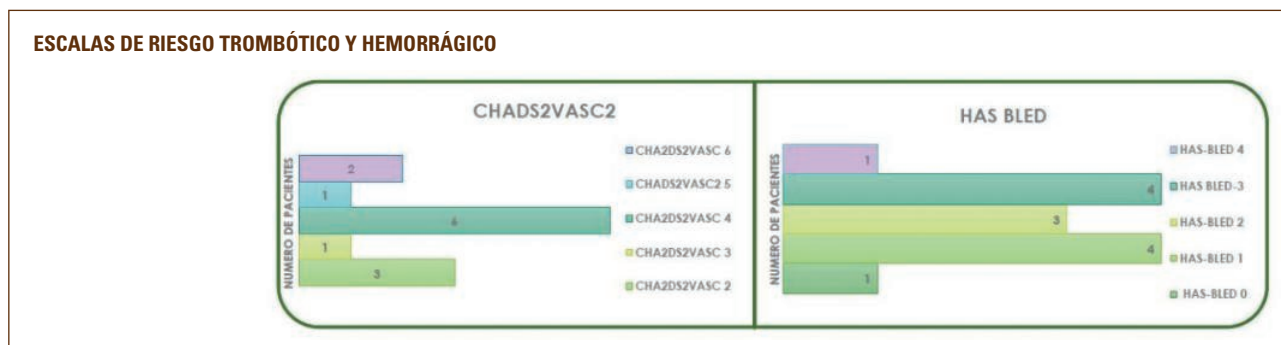


Figura 1

**Conclusiones:** Aunque las hemorragias graves con ACOD no son frecuentes en nuestra serie, se trata de una complicación potencialmente mortal, por lo que es fundamental un manejo rápido y adecuado del episodio aplicando las medidas específicas en función de cada caso, recomendándose que cada centro disponga de protocolos de actuación. Nuestra serie confirma la necesidad de personalizar las terapias en función de las características propias de cada paciente, teniendo en cuenta factores de riesgo y antecedentes.

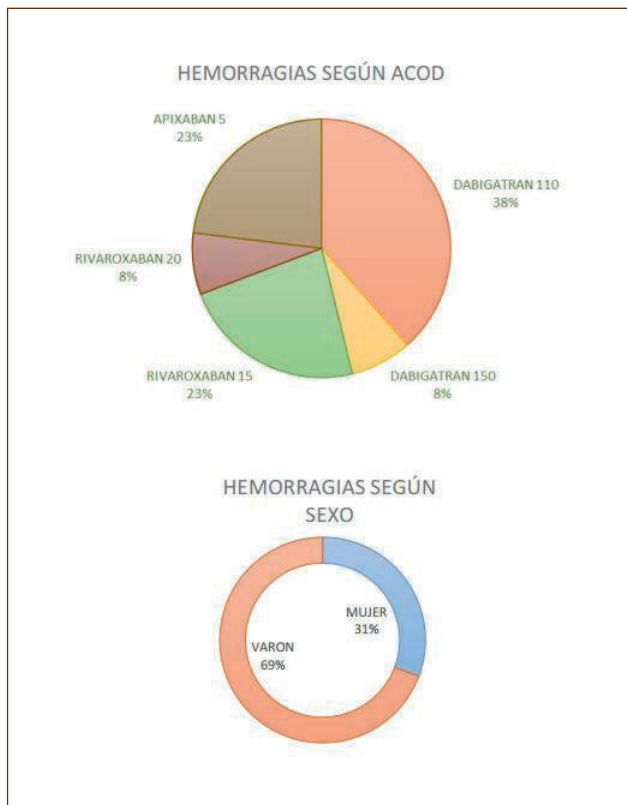


Figura 2

### PC-386 Revisión del uso de bemparina sódica a dosis plenas en terapia puente

García Ruiz M. A.<sup>1</sup>, Morente Constantin E.<sup>1</sup>, Romero García P.<sup>2</sup>, Fernández Jiménez M. D.<sup>1</sup>, Rivas Luque M.<sup>1</sup>, Jurado Chacón M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. <sup>2</sup>Complejo Asistencial de Soria. Soria

**Introducción:** La terapia puente es la administración de un anticoagulante de acción rápida como es la heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante el período de cese del tratamiento anticoagulante oral (AVK). Las HBPM son los fármacos de elección en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). La Bemparina sódica es la HBPM que tiene una mayor relación anti Xa-IIa, lo que implica menor riesgo de san-

grado (1), con una baja incidencia de ETEV y de hemorragias en la práctica clínica real (2).

**Objetivos:** Existen pocos datos publicados de la terapia puente a dosis terapéuticas en los pacientes tratados con anticoagulantes orales (AVK) y su manejo quirúrgico. Se pretende evaluar la eficacia (recurrencia de trombosis) y seguridad del uso de bemparina sódica a dosis anticoagulantes en la terapia puente y las posibles complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas (hemorragias mayores y menores) derivadas.

**Material y métodos:** Hemos analizado 975 casos de terapia puente por diferentes causas (Tabla I), a dosis plenas realizadas a 650 pacientes con CHADS-VASc > 3, (315 hombres y 335 mujeres), de edades entre 15 y 92 años, (media 69 años). Los motivos de anticoagulación fueron: fibrilación auricular, prótesis mecánicas cardíacas, ETEV y trombofilia. En 70% de casos existían comorbilidades: insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anemia, insuficiencia renal y hepatopatía. Se realizó terapia puente de forma individualizada y teniendo en cuenta 3 factores: urgencia de la cirugía o proceso invasivo, el riesgo hemorrágico del procedimiento y el riesgo trombótico del paciente. La terapia puente ha consistido en suspender los AVK de 4 (acenocumarol) a 6 días (warfarina) antes del procedimiento y sustitución por Bemparina sódica a dosis ajustadas según peso (Tabla II) y administración de una dosis profiláctica 3.500 UI, 12 horas antes del procedimiento, y otra dosis a las 6-12 horas tras el mismo, en función del riesgo de sangrado de la intervención y del riesgo trombótico del paciente.

**Resultados:** Como complicaciones del empleo de bemparina sódica, se presentaron 40 casos de hematomas en los lugares de

Terapia puente	Nº Casos
Cirugía mayor	225
Cirugía menor	340
Procedimientos invasivos	295
Hemorragias	50
Ingreso hospitalario con descompensación INR	30
Estudio trombofilia	35

Dosis de bemparina sódica	Número de episodios
5.000 UI/24 horas	95
7.500 UI/24 horas	465
10.000 UI/24 horas	376
12.500 UI/24 horas	39



punción de la HBPM. Hubo 1 caso de trombocitopenia, (se confirmó que no fue inducida por heparina), y hubo 2 casos de persistencia de metrorragia con anemia progresiva y requerimiento transfusional, derivadas del procedimiento quirúrgico. No hubo ningún caso de hemorragia mayor y tampoco se presentó ningún caso de trombosis.

**Conclusiones:** Labemiparina sódica administrada a dosis terapéuticas, en el período perioperatorio, según el esquema descrito, se asocia con una baja incidencia de recurrencia de ETEV y de sangrado. Las complicaciones presentadas en nuestra muestra han sido muy escasas y en pacientes con comorbilidades asociadas. En nuestro estudio, la bempiparina demostró que es segura y eficaz con mínimas complicaciones hemorrágicas. El tratamiento debe personalizarse en función de cada paciente y factores relacionados con la intervención quirúrgica.

## Bibliografía

1. Planes A. review of bempiparinsodium a new secondlow molecular weightheparin and itsapplications in venousthromboembolism. *ExpertopinPharmacother* 2003, 4:1551-11.561.
2. Miras-Parra F. et col. Utilisaion and safety of bempiparin a low molecular weightheparin in medical patients. A prospectiveuncontrolled-cohortstudy. *Cli. Druginvest* 2005; 25: 463-72. Otero.

### PC-387 Eficacia y seguridad de idarucizumab en la práctica clínica: a propósito de tres casos

Caro Gómez A., Solé Magdalena A., Ávila Idrovo F., Soto Ortega I., Martínez Carballeira D., Bernardo Gutiérrez A.

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

**Introducción:** El Idarucizumab es un anticuerpo humanizado utilizado como antídoto para neutralizar la acción del Dabigatrán, en situaciones que requieran una reversión de manera urgente y efectiva, tales como cirugías o hemorragias incontroladas.

**Objetivos:** Demostrar la eficacia y la seguridad del Idarucizumab a través de tres situaciones en las que fue necesario su uso.

**Pacientes y métodos:** El primer caso, paciente de 66 años en tratamiento con Dabigatrán (por ACxFA) y que preciso de ser intervenido mediante cirugía urgente por herida incisa en 5º dedo de mano derecha. En segundo caso, paciente de 81 años con Dabigatrán (por ACxFA paroxística) y que necesita cirugía urgentemente para drenaje de absceso escrotal. Y en tercer lugar, paciente de 83 años en tratamiento con Dabigatrán (por ACxFA) con hemorragia intraparenquimatoso frontal izquierdo hipertensiva.

**Resultados:** En el primer paciente se detectó un TP 66% ratio 1.4. TTPa 43.70 seg, ratio 1.46. Fibrinógeno 363 mg/dL, con niveles anti-IIa: 91.87 ng/ml. Se recomendó la administración de Idarucizumab 2.5 g x 2 dosis. A los 15 minutos de administrado el antídoto, se llevó a cirugía plástica sin complicaciones hemorrágicas. En análfica de control: E.B.C: TP 73% ratio 1.27; TTPa 34.40 seg, ratio 1.15. y niveles anti-IIa: 0.1 ng/dL (indetectable). En el segundo paciente, en los estudios previos reflejaban: coagulación: TP: 52%; ratio 1.75; TTPa 51.60 sg ratio 1.66

sg; Fibrinógeno 695 mg/dl, con niveles Anti-IIa: 289,19 ng/ml (importante sobredosificación de Dabigatrán). Ante la necesidad de intervención urgente se indica Idarucizumab 2.5 gx2 dosis. 15 minutos después, drenaje del hematoma sin complicaciones. En la analítica posterior a la intervención, coagulación: TP: 66%; ratio 1.41; TTPa 24.30 sg ratio 0.78 y niveles anti-IIa: 1,29 ng/ml. En el tercer paciente, E.B.C. basal: TP 84,0; ratio 1,15; TTPa 41,60 seg; ratio 1,34 Fibrinógeno 515 mg/dL y niveles anti-IIa: 57,36 ng/ML. Dado que en este caso, la hemorragia comprometía la vida del paciente, se indicó reversión con Idarucizumab 5gr. En la analítica a los 15 minutos de la indicación, coagulación, TP 88%, TTPAR 0,96, niveles de Dabigatrán de 0.16 ng/dL. Posteriormente, control de la hemorragia intracranial y con secuelas leves.

**Conclusión:** A partir de estos tres casos, podemos concluir que el Idarucizumab es un antídoto eficaz, capaz de revertir de manera segura y en pocos minutos la acción del Dabigatrán en situaciones de urgencia. La reversión con Idarucizumab es casi instantánea e irreversible, y prácticamente no tiene efecto en los test de coagulación. No se describieron efectos adversos trombóticos o anafilácticos. En todos los pacientes se reinició anticoagulación con HBPM sin incidencias.

### PC-388 Experiencia en el uso de idarucizumab "en vida real" como fármaco reversor específico de dabigatrán en los hospitales de Aragón

Villalba Montaner M.<sup>1</sup>, Martínez Fernández R.<sup>2</sup>, Gavín Sebastián O.<sup>3</sup>, Sancho Val L. I.<sup>4</sup>, Cuesta Gallardo I.<sup>5</sup>, Real Campaña J. M.<sup>1</sup>, Salvador Rupérez E.<sup>1</sup>, Sánchez Quiñones B.<sup>2</sup>, Fernández Mosteirín N.<sup>6</sup>, Calvo Villas J. M.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. <sup>3</sup>Grupo de Trombosis y Hemostasia de la Sociedad Aragonesa de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. <sup>4</sup>Grupo de Trombosis y Hemostasia de la Sociedad Aragonesa de Hematología y Hemoterapia. Hospital de Alcañiz. Alcañiz, Zaragoza. <sup>5</sup>Grupo de Trombosis y Hemostasia de la Sociedad Aragonesa de Hematología y Hemoterapia. Hospital Obispo Polanco. Teruel. <sup>6</sup>Grupo de Trombosis y Hemostasia de la Sociedad Aragonesa de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Introducción:** Idarucizumab es el agente reversor específico del efecto anticoagulante de dabigatrán con indicación aprobada en hemorragias mayores y cirugías urgentes no demorables. En la revisión Medline realizada incluyendo los años 2015-2017 solo hemos encontrado publicados casos aislados o pequeñas series de no más de tres pacientes "en vida real".

**Objetivo:** Evaluar la experiencia "en vida real" en Aragón desde el año 2016 hasta la actualidad con Idarucizumab como agente reversor de la anticoagulación en pacientes tratados con dabigatrán.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron en el registro prospectivo/retrospectivo trece pacientes tratados con idarucizumab en los hospitales de Aragón. Se analizan variables demográficas, clínicas y pruebas de coagulación pre y post idarucizumab, así como eficacia clínica, seguridad, capacidad trombogénica del fármaco y mortalidad.

**Resultados:** La indicación de dabigatrán fue siempre fibrilación auricular no valvular (110 mg/12h en 6 pacientes, 150 mg/12h en 6 y 110 mg/24h en 1 paciente). El tiempo desde la última toma hasta la administración del idarucizumab fue < 12h en 12 pacientes. La indicación de idarucizumab fue cirugía urgente en 10 pacientes, 7 hombres y 3 mujeres con una mediana de edad de 72,3 años (rango: 60-86 años). Las cirugías fueron 1 rotura esplénica, 2 disecciones aórticas, 1 trasplante cardíaco, 1 colecistectomía, 1 fibrinólisis tras ACV, 1 nefrectomía, 2 trombectomías de miembro inferior y 1 trombectomía tras ACV. Un paciente tenía aclaramiento de creatinina (Cl Cr) < 30 ml/min. El TTPa y el TP estaban alargados en seis pacientes previo al Idarucizumab. Dos pacientes presentaron complicaciones hemorrágicas quirúrgicas graves (hematoma retrocardíaco durante trasplante cardíaco y hemorragia cerebral tras disección aórtica) que no precisaron nueva dosis de idarucizumab. La indicación de idarucizumab fue una hemorragia intracerebral en dos pacientes, una mujer de 83 años y un varón de 82 años con TTPa y TP alargados previo al idarucizumab y con función renal normal en ambos casos. Un paciente con insuficiencia renal aguda (ClCr < 10 ml/min) fue tratado con diálisis e idarucizumab fuera de indicación. No se comunicaron efectos adversos ni eventos trombóticos tras la infusión del Idarucizumab. La reintroducción del dabigatrán se realizó con la misma dosis en 5 pacientes, en 1 paciente se aumentó la dosis, 2 cambiaron a apixabán y 1 a AAS. Dos pacientes fallecieron tras una hemorragia intraventricular y un trasplante cardíaco respectivamente.

**Conclusiones:** Nuestra serie incluye el mayor número de pacientes con dabigatrán tratados con idarucizumab “en vida real” reportada hasta la fecha. En práctica clínica habitual el Idarucizumab revierte de manera inmediata, completa, sostenida y segura la anticoagulación por dabigatrán. La implementación de protocolos multidisciplinarios en los hospitales de Aragón optimizaría la relación coste/efectividad del idarucizumab en las indicaciones clínicas aprobadas.

### PC-389 Aplicación de un protocolo de profilaxis antitrombótica en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida-dexametasona en nuestro centro. Incidencia de trombosis

Caparrós Miranda I. C., Revelles Peña M., García Fortés M., Cabrera Ruiz F., García Sánchez R., Ruiz Arredondo J.J.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

**Introducción:** La incidencia anual de tromboembolismo venoso (TEV) es del 7% en los pacientes con cáncer y es particularmente alta en pacientes con neoplasias malignas hematológicas, especialmente mieloma múltiple (MM). El tratamiento habitual con lenalidomida (LEN) en combinación con dosis bajas de dexametasona (DEX) se asocia con tasas de TEV del 12%. Los factores de riesgo trombóticos (FRT) en estos pacientes incluyen edad, dosis alta de DEX, factores de riesgo cardiovascular (FRCV), empleo de EPO, inmovilización o historia de eventos trombóticos previos. En el año 2015 analizamos 53 pacientes con MM en tratamiento con LEN-DEX y la influencia de los factores de riesgo

asociados. La tasa de TEV en nuestro centro correspondió a un 13%, con una mediana de aparición del evento trombótico de 4 meses tras el inicio del tratamiento. En ese momento aplicábamos las recomendaciones del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG) que consistía en profilaxis con aspirina (AAS) para pacientes con  $\leq 1$  FRT y heparina de bajo peso molecular (HBPM) o warfarina para aquellos con  $> 1$  FRT. A raíz de nuestro estudio cambiamos a un protocolo más intensivo con profilaxis inicial con HBPM un mínimo de 4 meses desde el inicio, reevaluación y según la presencia o no de FRT se consideraba cambio a AAS o mantenimiento de HBPM/antivitaminas K (AVK).

**Métodos:** Análisis retrospectivo de la incidencia de TEV en 19 pacientes con MM que recibieron, al menos, un ciclo de LEN-DEX de agosto de 2015 a abril de 2017 y que recibieron profilaxis antitrombótica mediante el nuevo protocolo. Nuestro objetivo era evaluar la incidencia de trombosis en estos pacientes tras la implantación de dicho protocolo.

**Resultados:** Se analizaron un total de 19 pacientes con MM de los cuales 11 eran mujeres (58%), con una mediana de edad de 72 años (rango 55-79) al inicio del tratamiento con LEN-DEX. De ellos, un 58% presentaban  $> 1$  FRCV, 37% 1 FRCV y un 5% ningún FRCV. Además, 3 (16%) pacientes se encontraban inmovilizados y 10 (53%) pacientes recibieron EPO. Todos los pacientes recibían dosis bajas de DEX. De los 19 pacientes, 1 (5%) presentó trombosis (tromboembolismo pulmonar segmentario). El tiempo medio que recibieron profilaxis con HBPM fue de 7.7 meses. Tras la reevaluación del riesgo trombótico, 9 (47%) pacientes mantuvieron HBPM, 7 (37%) pacientes cambiaron a AAS, 2 (11%) a AVK y 1 (5%) a apixaban. No hubo ningún caso de complicación hemorrágica con el uso de tromboprolifaxis.

**Conclusiones:** Con todas las limitaciones que el escaso número de pacientes y el diseño del estudio conlleva, la incidencia de trombosis en pacientes con MM tratados con LEN-DEX en nuestro centro se redujo considerablemente (del 13% al 5%) tras la aplicación de nuestro protocolo de profilaxis antitrombótica y resultó coste-efectiva. Así, este estudio muestra la importancia de la evaluación del riesgo individual de trombosis según sus características basales.

### PC-390 Estudio de una cohorte de 142 pacientes tratados con rivaroxaban para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Cerezo-Manchado J. J., Navarro Almenzar B., Martínez-Marín A., Fernández-Poveda E., Moya Arnao M., García-Candel F., Cabañas Perianes V., Berenguer Piqueras M., Salido Fierrez E., Pérez López R., Labbadia F., Blanquer Blanquer M., García-Hernández A. M., Moraleda Jiménez M. J.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. Universidad de Murcia. Murcia

**Introducción:** Desde la aprobación del uso de rivaroxaban para prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), el uso de este fármaco ha ido en aumento, dado su excelente perfil de seguridad



en el ensayo clínico que dio lugar a su aprobación y pese a las limitaciones derivadas de la necesidad de visado en nuestro país. Las limitaciones para su uso han originado que aún existan pocos registros y con un número limitado de pacientes que confirmen la eficacia y la seguridad de este fármaco en la práctica clínica habitual. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la eficacia y seguridad de la administración de rivaroxaban en una serie de pacientes diagnosticados de FANV en nuestro hospital.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes que fueron tratados con rivaroxaban como prevención en FANV desde 2012-2016 en nuestro hospital. Los pacientes fueron seguidos hasta discontinuación del fármaco o hasta el último seguimiento. La dosis de rivaroxaban y su indicación fue elegida a criterio clínico. Las variables principales investigadas fueron la tasa de eventos tromboembólicos (eventos por 100 pacientes/año) y la tasa de sangrados mayores (eventos por 100 pacientes/año). El sangrado mayor fue definido según los criterios de la ISTH 2005. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 142 pacientes. La mediana de edad fue de 78 años, rango intercuartílico (70-83), siendo el % de pacientes > 75 años del 62% (89 pacientes). Nuestra cohorte tenía 57 varones (40%) con una mediana de aclaramiento renal de 69 (55-87) ml/min al inicio, teniendo 46 pacientes (42%) con aclaramiento renal < 50 ml/min. La mediana de CHA2DS2-VASc y HAS-BLED fue 4 (3-5) y 2 (1-3) respectivamente. La especialidad con más prescripciones fue cardiología, 90 (63%), de los cuales 88 pacientes (62%) tomaban la dosis de 20 mg y el resto, 54 (38%), la dosis de 15 mg. La mayoría de pacientes 96 (67%) iniciaron el tratamiento con rivaroxaban habiendo tomado previamente antivitamina-K (AVK) siendo el motivo principal del cambio el mal control de antivitamina K en 68 pacientes (47%). La mediana de seguimiento fue de 419 días (252-668), donde se observó un evento tromboembólico en 2 pacientes (1,3 casos por 100/pacientes-año), donde ambos eventos fueron ictus isquémicos y, además 3 pacientes tuvieron un sangrado mayor (1.9 casos por 100/pacientes-año). En esta cohorte destaca la tasa de eventos tromboembólicos y hemorrágicos detectados en una serie en la que 6 de cada 10 pacientes tratados con rivaroxaban tienen más de 75 años y con una mediana de seguimiento de 419 días.

**Conclusiones:** A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, podemos concluir que los datos de efectividad y seguridad de rivaroxaban en FANV en vida real son similares a los estudios previos y por lo tanto consistentes con ellos, confirmando el adecuado perfil terapéutico en nuestro medio.

### PC-391 Es posible el consenso: cumplimiento de un protocolo territorial respecto al inicio e intercambio de anticoagulantes orales en fibrilación auricular no valvular

Marzo Alonso C.<sup>1</sup>, Ferrero Campos A.<sup>1</sup>, Sans Rosell N.<sup>1</sup>, Aldoma Balasch A.<sup>1</sup>, Campos B.<sup>1</sup>, Galván L.<sup>2</sup>, Schoenenberger J.A.<sup>1</sup>, Worner Diz F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida. Lleida. <sup>2</sup>Farmacia Territorial. Lleida

**Introducción:** El uso universal de anticoagulantes orales directos (ACODs) en fibrilación auricular no valvular (FANV) no es posible por razones económicas. Es preciso prescribirlos a aquellos pacientes con mayor beneficio potencial. La mejor manera de alcanzar este objetivo es la aplicación de un protocolo territorial, diseñado y aceptado por todos los profesionales implicados en la FANV. **OBJETIVO:** Revisar el grado de cumplimiento de un protocolo territorial, prospectivo y controlado de anticoagulación en FANV, en cuanto a las indicaciones de ACODs y acenocumarol en un periodo de tiempo.

**Material y métodos:** Un grupo multidisciplinar de 12 profesionales involucrados en el proceso de la FANV (asistencia primaria, cardiología, neurología, medicina interna, hemostasia, urgencias, farmacia hospitalaria y comunitaria) elaboró un protocolo territorial para un área de 400.000 habitantes, que es revisado cada 6 meses. Las prescripciones y el seguimiento están centralizados en la consulta de hemostasia, donde se introducen todos los datos en una base ACCES diseñada *ad hoc*.

**Resultados:** En un periodo de 13,5 meses (01/03/16 a 14/04/17) se realizaron un total 1142 actos relacionados con la anticoagulación en una población de 1063 pacientes. El 96, 8% de los casos se ajustaron al protocolo. 914 pacientes correspondieron a inicio de tratamiento. Según el protocolo, 717 iniciaron acenocumarol y 197 (21,6%) con ACODs (fundamentalmente por CHADS  $\geq$  4 y pericardioversión en pacientes sin indicación de ACO crónica). Además, en 228 casos ya tratados se ha cambiado el anticoagulante una o más veces, (187 que previamente estaban con acenocumarol iniciaron ACODs por mal control de INR, intolerancia o complicaciones, 11 pacientes que recibían ACODs pasaron a acenocumarol y, finalmente, 30 pacientes ya tratados con ACODs intercambiaron fármaco o dosis). En el conjunto de esta población y tiempo, 373 pacientes (35.1%) están en tratamiento con ACODs.

#### Conclusiones:

- Se puede conseguir un cumplimiento riguroso de un protocolo territorial, cuando está debidamente consensuado por todos los profesionales implicados y centralizado su seguimiento. Estamos convencidos de que es la forma de conseguir la máxima eficiencia y tener el conocimiento de la realidad propia.
- Aunque la tercera parte de los pacientes está en tratamiento con ACODs, todavía debe mejorar su prescripción por mal control de INR.

### PC-392 Hemorragia digestiva en pacientes anticoagulados con dicumarínicos y anticoagulantes de acción directa

Jiménez Hernández C., Cortina V., Alcalá González L., Pons V., Johansson E., Cerda M., Alonso Cotoner C., Santamaría A.  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

**Introducción:** La hemorragia digestiva (HD) continúa siendo una de las principales urgencias digestivas con una elevada morbimortalidad. El uso de anticoagulantes, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de HD. Los anticoagulantes de acción

directa (ACOD) suponen un mejor perfil terapéutico frente a los antagonistas de vitamina K (AVK), con disminución del riesgo de hemorragia intracraneal. Sin embargo, los estudios sobre HD relacionada con los nuevos anticoagulantes son limitados.

**Objetivo:** Determinar las características clínicas de los pacientes con HD, que se encuentran bajo tratamiento anticoagulante, atendidos en el Servicio de Urgencias de nuestro centro.

**Metodología:** Estudio prospectivo y observacional de una cohorte de pacientes con HD que se encuentran bajo tratamiento con anticoagulantes orales. Se incluyeron todos los pacientes anticoagulados atendidos en Servicio de Urgencias del Hospital Vall d'Hebron por HD desde julio de 2016 a abril 2017. Se compararon los pacientes anticoagulados con ACOD frente a AVK. La severidad de la HD se evaluó mediante la escala de la sociedad internacional de trombosis y hemostasia (ISTH).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 96 pacientes. El 56% (n = 54) recibía tratamiento con AVK y el 44% (n = 42) con ACOD (19 Apixaban, 12 Rivaroxaban, 8 Dabigatran, 3 Edoxaban). Las características clínicas de ambos grupos se exponen en la **tabla I**. En el grupo de pacientes con ACOD, el 31% estaba antiagregado frente a un 16.6% del grupo AVK (p = ns). La puntuación HAS-BLED > 3 en el grupo AVK representó el 37% de los casos mientras que en el grupo ACOD el 52% (p = ns).

En relación a las características de la HD, en el grupo AVK la HD baja representó el 50% de los casos, la HD alta el 39%. En el grupo ACOD, el 43% fue HD baja y el 40.5% HD alta. Los pacientes del grupo ACOD presentaban antecedente de HD previa en un 45% frente a un 41% de los pacientes con AVK (p = ns). La HD grave (Amenazante y Mayor) representó el 45.2% de los casos en el grupo ACOD frente al 40.7% en grupo AVK (p = ns). El grado de anemia en el grupo ACOD fue mayor, con una Hb promedio al ingreso de  $8.5 \pm 2.5$  g/dL vs.  $9.2 \pm 2.6$  g/dL en grupo AVK (p = ns). Los requerimientos transfusionales fueron similares en ambos grupos (ACOD  $2.3 \pm 2$  CCHH y  $2.4 \pm 3$  CCHH, p = ns). En el grupo AVK el INR promedio fue de  $4.5 \pm 4.5$  (29.6% estaba en nivel supratrapéutico); el 37% de pacientes requirió reversión con vitamina K y/o plasma fresco congelado (UPFC), mientras que en el 9.5% del grupo ACOD se utilizó complejo protrombínico para el control de la HD (p = 0.002). La estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos (AVK:  $10.1 \pm 9.4$  días vs. ACOD:  $9.1 \pm 5.4$ , p = ns).

**Conclusiones:** La HD es uno de los principales efectos adversos a tener en cuenta antes de iniciar la anticoagulación. En ambos grupos, el riesgo de HD es similar y los ACOD parecen asociarse a una mayor severidad de la HD, frente a los AVK, pero son necesarios estudios más amplios para confirmar estos datos.

Tabla I			
Características clínicas	AVK	ACOD	p
Total pacientes: 96	54	42	
Edad (años)	$78.6 \pm 10$	$80 \pm 7.9$	p = ns
Mujeres, n (%)	32 (59%)	23 (55%)	p = ns
Hombres, n (%)	22 (41%)	19 (45%)	p = ns
Indicación de anticoagulación			
• Fibrilación auricular, n (%)	36 (66.6%)	41 (97.6%)	p = ns
• Prótesis mec., n (%)	13 (24%)	0	
• ETEV, n (%)	5 (9.3%)	1 (2.4%)	p = ns
Antiagregación concomitante (%)	16.6%	31%	p = ns
Enfermedad asociada (%):			
• HTA	94.4%	90.5%	p = ns
• Diabetes mellitus	27.8%	36%	p = ns
• Insuficiencia renal	26%	9.5%	p = 0.04
• Ictus previo	11.1%	28.6%	p = 0.03
• Neoplasia activa	9.2%	21.9%	p = ns
HAS-BLED > 3 (%)	37%	52%	p = ns

### PC-393 Ictus en paciente en tratamiento con anticoagulante oral de acción directa. Estudio observacional en un hospital de referencia

Lado Cives T., de Ramón Sánchez C., Blanco García L., Juanatey García A., Bombín Canal C., Cebeira Moro M. J., Calleja Sanz A., Cortijo García E., Arenillas Lara J. F., Peñarubia Ponce M. J.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

**Introducción:** En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes con mecanismos de acción más específicos que los clásicos anti-vitamina K. Más eficaces y con mayor margen terapéutico, de forma que no necesitan controles de laboratorio, debido a su farmacodinamia y farmacocinética predecible, con una vida media más corta. La relación entre las concentraciones de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) y los tiempos de coagulación es muy variable. Aunque existen rangos terapéuticos aproximados de cada fármaco en relación con su concentración plasmática, no se puede valorar con exactitud el efecto hemostático global.

**Métodos:** Estudio retrospectivo observacional de pacientes incluidos en el "código ictus" en nuestro centro que estaban en tratamiento con un ACOD (rivaroxaban, apixaban, edoxaban o dabigatrán). Durante un periodo de 20 meses (agosto 2015-marzo 2017) analizamos las muestras y recogimos los datos de 16 pacientes. Se midieron los niveles plasmáticos de cada ACOD mediante el Test cromogénico de Ecarina (ECA-II® - Stago) para dabigatrán; y los test cromogénicos mediante Anti-Xa para apixaban y rivaroxaban con sus calibradores respectivos. No estaba disponible para edoxaban. Se tomaron los rangos terapéuticos

definidos para cada fármaco según la bibliografía más reciente: Dabigatrán 27-41 ng/ml; rivaroxaban 9-660 ng/ml y apixaban 55-203 ng/ml.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 78 años (66-87). Sin diferencias por sexo. El 50% (8/16) estaba anticoagulado con apixaban; el 31,25% (5/16) con rivaroxaban; el 12,5% (2/16) con dabigatrán y el 6,25% (1/16) con edoxaban. El motivo de anticoagulación fue FA en el 93,75% (15/16) y TEP en el 6,25% (1/16). Un 12,5% (2/16) ya tenía antecedente de ictus. De los 16 pacientes estudiados, el 62,5% (10/16) tenía oclusión de gran vaso y el 31,25% (5/16) fueron AITs. Todos los pacientes habían tomado correctamente la última dosis del ACOD salvo uno. El tiempo medio desde la última dosis hasta la activación del código ictus fue de 531,88 minutos (menos de 12 horas). A su llegada a urgencias el 62,5% (10/16) tenía una coagulación básica normal. De los 15 pacientes que se pudieron determinar niveles de fármaco,

estaban dentro de su rango terapéutico el 80% (12/15). De los 10 pacientes con oclusión de gran vaso (62,5% del total), 3 recibieron tratamiento de repercusión y en 7 pacientes se desestimó por estar anticoagulado (de los cuales 2 estaban fuera de rango). En relación con la prevención secundaria, se realizó rotación de ACOD en el 68,75% (11/16); en el 18,75% (3/16) no hubo cambios y en el 12,5% (2/16) se suspendió el ACOD y se inició antiagregación por transformación hemorrágica (Tabla I).

**Conclusiones:** A pesar del adecuado cumplimiento terapéutico y de alcanzar adecuados niveles de ACOD en el 80% de los pacientes en nuestra serie, estos presentaron un ictus. Por lo tanto, habría que valorar otros factores que pudiesen influir en la eficacia interindividual de cada ACOD. Sería interesante conocer el nivel de anticoagulación real en el momento del ictus, con nuevos métodos como por ejemplo el test de generación de trombina, de cara al manejo de tratamiento urgente.

Nº	Edad	ACOD	Código ictus	Localización	Última toma (minutos)	Niveles ACOD (ng/ml)	Rango terapéutico (ng/ml)
1	67	Dabigatran 150mg/12h	Infarto isquémico	Territorial oclusión proximal	270	62,2	27-411
2	86	Rivaroxaban 20 mg/24 h	AIT		180	80,86	9-660
3	77	Apixaban 5 mg/12 h	Infarto isquémico	Territorial oclusión distal	320	123,45	55-203
4	78	Dabigatran 150 mg/12 h	Infarto isquémico	Territorial oclusión proximal	660	5,65	27-411
5	72	Apixaban 5 mg/12 h	Infarto isquémico	Territorial oclusión distal	840	129,93	55-203
6	79	Rivaroxaban 20 mg/24 h	Infarto isquémico	Territorial oclusión distal	60	75,76	9-660
7	84	Apixaban 5 mg/12 h	Infarto isquémico	Territorial oclusión distal	720	75,4	55-203
8	87	Rivaroxaban 20 mg/24 h	Crisis comicial		270	9,32	9-660
9	77	Apixaban 5 mg/12 h	Infarto isquémico	Territorial oclusión distal	1440	25	55-203
10	71	Apixaban 5 mg/12 h	Infarto isquémico	Territorial oclusión distal	870	165,09	55-203
11	84	Rivaroxaban 20 mg/24 h	AIT		90	125,53	9-660
12	83	Apixaban 2,5 mg/12 h	Infarto isquémico	Territorial oclusión distal	210	74,78	55-203
13	79	Rivaroxaban 20 mg/24 h	AIT		840	35,15	9-660
14	79	Apixaban 5 mg/12 h	AIT		600	161,44	55-203
15	88	Apixaban 2,5 mg/12 h	Infarto isquémico	Territorial oclusión distal	720	41,5	55-203
16	66	Edoxaban 60 mg/24 h	AIT		420	No realizado	

### PC-394 Experiencia de uso de rivaroxaban para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular en un área de salud

Segado Torres A., Martí Sáez E., Pastor Galán I., Amat Martínez P., Remigia Pellicer M. J., Solano Vercet C., Navarro Cubells B.

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

**Introducción:** El ensayo Rocket-AF es el principal estudio que avala el uso de Rivaroxaban para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). El estudio Xantus realizado en vida real, con 6784 pacientes incluidos, confirmó estos resultados. El objetivo del presente trabajo fue analizar el perfil clínico y la tasa de complicaciones en pacientes con FANV bajo tratamiento con Riva-

roxaban en la práctica clínica diaria atendidos en el área de salud Clínico-Malvarrosa.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con FANV tratados con rivaroxaban en un área de salud que atiende a 330.000 pacientes. La dosis de rivaroxaban se pautó según el criterio del clínico. Las variables principales investigadas fueron la tasa de eventos tromboembólicos (eventos por 100 pacientes/año) y la tasa de sangrados mayores (eventos por 100 pacientes/año). El sangrado mayor fue definido según los criterios de la ISTH 2005. Los eventos tromboembólicos y hemorrágicos se compararon con los reportados en el estudio Xantus.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 230 pacientes (edad media 76,9 ± 9,9 años; 54,8% varones; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 4,3 ± 1,7; HAS-BLED 1,7 ± 0,9; aclaramiento de creatinina 67,5 ± 30,3 ml/min; 17,4% antecedentes de ictus; 10,8% antecedentes de hemorragia). En el 61,7% de los pacientes la prescripción de rivaroxa-

ban la realizó el cardiólogo. El 30,5% de los pacientes tenía un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, el 43,7% entre 50 y 80 ml/min y el 25,8% > 80 ml/min. El 6,1% de los pacientes tenía una presión arterial sistólica > 160 mmHg. En el 46,6% de los pacientes se cambió de antagonistas de la vitamina K a rivaroxaban, y en el resto de los casos rivaroxaban se prescribió *de novo*. El motivo más frecuente para el cambio de antagonistas de la vitamina K a rivaroxaban fue el mal control de INR (58,1% de los casos). La duración media del tratamiento con rivaroxaban fue de 29,7 ± 14,3 meses. Durante este periodo de tiempo se produjeron 2 ictus isquémicos (0,9%; 0,4 eventos por 100 pacientes/año), 11 hemorragias mayores (4,8%; 1,9 eventos por 100 pacientes/año) y 3 hemorragias intracraneales (1,3%; 0,5 eventos por 100 pacientes/año). En la tabla se comparan los resultados de nuestra cohorte con los resultados reportados en el XANTUS (Tabla I).

**Conclusiones:** Los pacientes con FANV tratados con rivaroxaban atendidos en nuestra área tienen un riesgo tromboembólico muy elevado, más edad y mayor porcentaje de comorbilidades que en el estudio XANTUS. Pese a ello, las tasas de eventos tromboembólicos y de hemorragias mayores son consistentes con las reportadas en este estudio.

### PC-395 Anticoagulación con rivaroxaban en una unidad de hematología: perfil clínico, eventos tromboembólicos y hemorrágicos en fibrilación auricular no valvular en vida real

Gavín Sebastián O., Martínez Fernández R., Izuzquiza Fernández M., Martínez Lázaro B., Alonso Madrigal C., Sánchez Quiñones B., Dobón Rebollo M., Palomera Bernal L.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

**Introducción:** Los ensayos clínicos muestran que rivaroxaban es eficaz y seguro en los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y es importante conocer si estos resultados son aplicables a los pacientes de nuestra práctica clínica diaria.

**Métodos:** Se analizaron a todos los pacientes tratados en una unidad de hematología de un hospital terciario en tratamiento con rivaroxaban. Se analizaron las características clínicas de los pacientes, así como los eventos tromboembólicos y hemorrágicos durante el seguimiento. Los datos se compararon con la población del estudio XANTUS.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 243 pacientes. En la tabla I se muestran las principales características clínicas. El motivo principal para el cambio a rivaroxaban fue el mal control de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (45,9%), seguido de tratamiento anticoagulante de inicio (31,0%). El seguimiento medio con rivaroxaban fue de 16,5 ± 12,7 meses. Durante este periodo, 7 pacientes (2,8%, 2,0 por 100 pacientes-año) presentaron 1 evento tromboembólico (5 ictus, 1 AIT, 1 embolia sistémica y ningún infarto de miocardio). La edad media de los pacientes que presentaron un evento tromboembólico fue de 86,6 ± 5,4 años. Con respecto a los sangrados, 6 pacientes (2,4%, 1,7 por 100 pacientes-año) presentaron una hemorragia mayor. Solo en 6 (2,4%) casos se suspendió el tratamiento con rivaroxaban.

**Tabla I. Perfil clínico y eventos de la cohorte en comparación con los pacientes del estudio XANTUS**

Características	Cohorte (n = 243)	XANTUS (n = 6784)	P
Edad (años)	78,4 ± 10,1	71,5 ± 10,0	0,01
> 75 años (%)	62,7	37,2	0,01
Sexo femenino (%)	47,5	40,8	0,04
CHA2DS2-VASc	3,7 ± 1,5	3,4 ± 1,7	0,01
Hipertensión (%)	74,6	74,7	NS
Diabetes (%)	25,8	19,6	0,01
Eventos tromboembólicos: ictus/AIT/ES/IM (eventos/100 pacientes-año)	2,0	1,8	0,01
Hemorragia mayor (eventos/100 pacientes-año)	1,7	2,1	0,01

AIT: ataque isquémico transitorio; ES: embolia sistémica; IM: infarto de miocardio.

**Conclusiones:** Los pacientes con FANV tratados con rivaroxaban atendidos en una unidad de hematología tienen mayor riesgo tromboembólico y son de más edad (casi 7 años de media) que los del estudio XANTUS, siendo las tasas de eventos tromboembólicos y hemorragia mayor en vida real consistentes con las del estudio. En nuestra cohorte destaca también que, tras 16 meses de seguimiento, hay una baja tasa de suspensión del tratamiento con rivaroxaban.

### PC-396 Influencia de los cuidadores en la adherencia al tratamiento anticoagulante oral (TAO) en pacientes mayores de 80 años

Morais Bras L. R.<sup>1</sup>, Pérez Fernández I.<sup>2</sup>, Saavedra Fernández C.<sup>2</sup>, Santos García M.<sup>2</sup>, Solé Magdalena A.<sup>1</sup>, Castañón Fernández C.<sup>1</sup>, Ávila Idovro L. F.<sup>1</sup>, Fernández Rodríguez A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>2</sup>Universidad de Oviedo. Oviedo

**Introducción:** La trombosis es responsable de una de cada 4 muertes que se producen en el mundo. El tratamiento con anticoagulantes orales tipo antivitaminas K (AVK) ha demostrado eficacia en la prevención de eventos trombóticos. Según datos obtenidos de registros de tratamiento, los AVK son los anticoagulantes orales utilizados en el 80% de los pacientes en nuestro medio. Su manejo es complejo debido a las distintas interacciones con múltiples fármacos y alimentos. La principal complicación del tratamiento anticoagulante son las hemorragias cuya frecuencia es mayor en pacientes ancianos. La población anciana frágil suma, además mayor comorbilidad, posible deterioro cognitivo y polifarmacoterapia, que hacen aún más complejo el manejo adecuado de AVK en este grupo de edad. Un cuidador responsable del tratamiento puede mejorar la adherencia al tratamiento de pacientes mayores.

**Métodos:** Se realizó un estudio de cohortes, con dos grupos de pacientes mayores de 80 años: sujetos que sí tienen cuidador y aquellos que no lo tienen que se siguieron durante un periodo de 6 meses. Se obtuvieron variables demográficas y de tratamiento



con consentimiento de los pacientes de los registros informáticos GOTA y Millennium. Se midió el tiempo en rango terapéutico por el método de Rosendaal. Se recogieron las incidencias de complicaciones hemorrágicas y trombóticas durante el periodo del estudio. Además entre los pacientes se realizó una encuesta para conocer las características de la toma y en su caso la supervisión del tratamiento.

**Resultados:** Se obtuvieron datos de 157 pacientes (n), sin diferencias significativas en cuanto a las características demográficas y de tratamiento entre las dos cohortes. 70 con cuidador y 87 sin cuidador. En la mayoría de las variables analizadas, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la variable cuidador, no cuidador. Las únicas diferencias significativas se han encontrado en la edad y el tiempo en rango terapéutico (TRT). El grupo con cuidador es el

de mayor edad media (87 años frente a 84,7). En cuanto al TRT, en sujetos con cuidador es de un 63.75% y sin cuidador 72.56% (Tabla I).

**Conclusión:** Las dos cohortes analizadas, pese a corresponder a sujetos muy ancianos tienen un buen control de los AVK con medias de TRT mayores al 60%. El hecho de que el grupo con cuidador presente menor TRT puede estar en relación con una mayor fragilidad de este grupo. El número de eventos hemorrágicos es escaso por lo que con este tamaño muestral no es posible observar diferencias entre ambas cohortes. Para mejor valoración del riesgo clínico de los pacientes resultaría útil el uso de escalas sencillas como el índice de Barthel y el CHA2DS2Vasc/HASBLED (en pacientes con fibrilación auricular) así como escalas específicas de fragilidad en el anciano aunque su uso es más complejo en la práctica diaria.

Tabla I				
Variables		Total (n/%)	Cuidador (n/%)	No cuidador(n/%)
Sexo	Hombre	69/43.9	31/44.3	38/43.7
	Mujer	88/56.1	39/55.7	49/56.3
Polimedicación	Sí	128/81.5	56/80	72/82.8
	No	29/18.5	14/20	15/17.2
Tiempo de TAO	< 5 años	56/35.7	27/38.6	29/33.3
	5-10 años	53/33.8	24/34.3	29/33.3
	> 10 años	48/30.6	19/27.1	29/33.3
Tipo ACO	Acenocumarol	70/44.6	27/39.1	43/49.4
	Warfarina	86/54.8	42/60.9	44/50.6
Antecedente hemorragia	Sí	12/7.6	8/11.4	4/4.6
	No	145/92.4	62/88.6	83/95.4
Antecedente trombosis	Sí	3/1.9	0/0.0	3/3.4
	No	154/98.1	70/100	84/96.6
Modo supervisión medicación	Dar-Preseñalar	36/22.9	36/51.4	87/0.00
	Solo dar	12/7.6	12/17.1	
	Pastillero	20/12.7	20/28.6	
	Otro	2/1.3	2/2.9	
Supervisión: toda la medicación		68/43.3	68/100	89/0.0
Frecuencia olvido referida por el paciente	Nunca	135/86	58/86.6	77/88.5
	1 al mes o <	18/11.5	8/11.9	10/11.5
	1 a la semana	1/0.6	1/1.5	0/0.0
Influencia de consulta en cuidador	Sí	40/25.5		
	No	111/70.7		
TRT		157/100	70/63.75	87/72.56

### PC-397 Adecuación de la prescripción de los anticoagulantes orales de acción directa en la práctica clínica

Gavin Sebastian O., Izuzquiza Fernández M., Martínez Fernández R., Martínez Lázaro B., Alonso Madrigal C., Sánchez Quiñones B., Dobon M., Palomera Bernal L.

Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

**Introducción:** Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) han demostrado ser al menos tan eficaces como los anta-

gonistas de la vitamina K en la prevención del ictus o la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, pero con un mejor perfil de seguridad. Sin embargo, estos resultados dependen de que las dosis de los ACOD se prescriban adecuadamente. El objetivo de este estudio fue analizar si la prescripción de los ACOD en pacientes con fibrilación auricular no valvular se realiza de manera correcta en la práctica clínica.

**Métodos:** Se analizaron a todos los pacientes que acudieron a una unidad de control de anticoagulación de los antagonistas de la vitamina K durante 3 meses. De estos, para el presente análisis se incluyeron a aquellos a los que se les cambió a un ACOD. Se analizó el perfil clínico de los pacientes, así como



si la dosis prescrita de los ACOD era adecuada de acuerdo a la ficha técnica.

**Resultados:** Del total de 823 pacientes que acudieron a la consulta de control de anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, a 198 (24,1%) se les cambió a un ACOD, todos ellos por un tiempo en rango terapéutico inadecuado. El ACOD más frecuentemente prescrito fue rivaroxaban 20 mg (45,5%), seguido de apixaban 5 mg (19,2%). En la **tabla I** se resumen las características clínicas más relevantes, así como si la dosis prescrita era adecuada. El porcentaje de inadecuación en la dosis fue

mayor cuando se empleaban las dosis bajas de los ACOD. Esto fue especialmente llamativo con la dosis de apixaban 2,5 mg, donde el 58,0% de las prescripciones se realizaron de manera inadecuada.

**Conclusiones:** Tras 3 meses, aproximadamente 1 de cada 4 pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K presenta criterios de cambio a los ACOD, principalmente por un mal control de la anticoagulación. En un porcentaje significativo de pacientes en los que se prescriben las dosis baja de ACOD, se realiza de manera inadecuada, especialmente con apixaban.

**Tabla I. Perfil clínico y adecuación de la dosis de acuerdo al tipo de ACOD**

	n (%)	Edad (años)	Sexo femenino (%)	HTA (%)	DM (%)	Ictus previo (%)	IC (%)	Enf. Vascular (%)	FG (ml/min)	Dosis inadecuada (%)
Dabigatran 150 mg	9 (4,5)	65,2 ± 8,8	33,3	88,8	66,6	29,6	33,3	33,3	79,1 ± 24,4	22,2
Dabigatran 110 mg	0 (0)	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Rivaroxaban 20 mg	90 (45,5)	74,1 ± 10,1	32,2	75,5	28,9	11,1	25,5	37,7	66,6 ± 17,7	16,6
Rivaroxaban 15 mg	27 (13,6)	80,6 ± 7,4	33,3	77,7	31,7	18,5	18,5	18,5	41,7 ± 12,3	25,9
Apixaban 5 mg	38 (19,2)	76,1 ± 10,5	28,9	81,6	34,2	21,1	28,9	28,9	64,7 ± 19,4	7,9
Apixaban 2,5 mg	31 (15,7)	83,9 ± 5,5	70,9	77,4	29,0	19,3	8,1	45,2	41,6 ± 15,6	58,0
Edoxaban 60 mg	3 (1,5)	80,3 ± 7,4	0	66,6	0	33,3	66,6	33,3	73,7 ± 14,1	0
Edoxaban 30 mg	0 (0)	--	--	--	--	--	--	--	--	--

### PC-398 Protocolo de tromboprolifaxis en pacientes obesos operados de cirugía bariátrica en el Hospital General Universitario de Alicante

Marco Rico A., Marco Vera P.

Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

**Introducción:** La profilaxis rutinaria de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con obesidad mórbida candidatos a cirugía bariátrica, ya sea farmacológica y/o mecánica, es ampliamente utilizada, alcanzando al 95% de los pacientes. Sin embargo no existe un consenso acerca de la dosificación y duración de la tromboprolifaxis en este grupo de pacientes, que están a menudo infrarrepresentados o excluidos de los ensayos clínicos.

**Objetivos:** El primario es validar internamente, en base a nuestros resultados, un esquema de tromboprolifaxis ajustado al perfil de nuestros pacientes. El secundario es analizar los cambios de hipercoagulabilidad y fibrinólisis que refuerzan la efectividad de este esquema antitrombótico.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio prospectivo de cohortes en el que hemos incluido 94 pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica en nuestro hospital entre abril de 2014 a julio

de 2015. Tras acuerdo entre los Servicios de Hematología y Hemoterapia, Endocrinología y Nutrición y Cirugía General y en base a la experiencia clínica, se administró a estos pacientes profilaxis farmacológica con enoxaparina 60 mg diarios, iniciando a las 12 horas de la cirugía, asociada a profilaxis mecánica: compresión neumática intermitente (CNI) o medias de compresión gradual (MCG), según disponibilidad y/o tolerancia del paciente hasta deambulación completa. La tromboprolifaxis farmacológica se mantuvo 30 días después de la intervención. Además se analizó la evolución de los parámetros de hemostasia y fibrinólisis, mediante la prueba de generación trombina; fragmento F1+2; actividad de las micropartículas circulantes; Factor VIII cromogénico, PAI-1 y TAFI de forma secuencial a lo largo de los 6 meses de seguimiento. Todos los pacientes completaron el seguimiento clínico y biológico. El análisis de datos se realizó con los paquetes estadísticos R 2.13.2 y el IBM SPSS Statistics 19.

**Resultados:** Ningún paciente presentó clínica de ETV durante los 6 meses de seguimiento. Tampoco observamos incrementos del dímero-D y el perfil de hipercoagulabilidad fue significativamente favorable. Solo registramos un paciente que presentó un infarto esplénico a los 15 días de la cirugía bariátrica (gastrectomía tubular). En 10 pacientes hubo que retrasar la tromboprolifaxis

farmacológica 24-36 horas por sangrado en herida quirúrgica. No hubo que reintervenir a ningún paciente por hemorragia y como complicaciones derivadas de la HBPM, solo se han reportado hematomas peripunción en un 40% de los casos, sin repercusión clínica ni analítica.

**Conclusión:** Nuestro protocolo de tromboprolifaxis que combina enoxaparina 60 mg diarios durante 1 mes post-cirugía con la profilaxis mecánica (MCG vs CNI) ha demostrado ser eficaz en la prevención de eventos tromboticos y segura porque no incrementa el riesgo de sangrado mayor durante todo el seguimiento de los pacientes. Además la cirugía bariátrica mejora el perfil protrombótico clínico y biológico de los pacientes y por tanto una reducción del riesgo ETV lo que pudiera contribuir a la eficacia y seguridad de nuestro protocolo.

### PC-399 El uso concomitante de antiagregantes y anticogulantes orales directos aumenta el riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular

Martínez Marín A., Cerezo Manchado J. J., Navarro Almenzar B., García Candel F., Cabañas Perianes V., Blanquer Blanquer M., Fernández Poveda E., Moya Arnao M., Martínez García A. B., Labbadia F., Salido Fiérez E., Pérez López R., Funes Vera C., Berenguer Piqueras M., Moraleda Jiménez J. M.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB. Universidad de Murcia. Murcia.

**Introducción:** Los anticoagulantes orales directos (ACODs) son fármacos muy útiles en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular (FA) debido al excelente perfil de seguridad que ha demostrado en diversos ensayos clínicos y en estudios fase IV. Sin embargo, estos pacientes a veces necesitan tomar antiagregantes en combinación con estos fármacos, potencialmente aumentando su riesgo de sangrado.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue analizar si el uso de antiagregantes en combinación con ACODs se asocia con una elevación significativa del riesgo de sangrado.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes tratados con ACODs en nuestra unidad entre los años 2011-2016. Los datos fueron obtenidos del registro de nuestro hospital con la aprobación del comité ético. Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta la interrupción del fármaco o hasta el último día de seguimiento. La dosis de ACODs se decidió en base al juicio clínico. La variable principal investigada fue el porcentaje de sangrados mayores, definidos de acuerdo con los criterios del ISTH 2005. Se definieron como casos los pacientes que recibían antiagregación y el resto como controles. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). El intervalo de confianza fue del 95%.

**Resultados:** Se revisaron un total de 514 pacientes con 74 (73-75) años de edad. El 58.6% (301) de los pacientes fueron mujeres. La media de CHA2DS2-VASc y HAS-BLED fue de 3,9 (3,8-4,1) y 2,5 (2,4-2,6) puntos, respectivamente. Los pacientes que utilizaron antiagregantes plaquetarios y ACODs fueron 59 (11,5%).

La media de seguimiento fue de 1,2 (1,0-1,3) años. El número de pacientes con hemorragia mayor en el grupo con antiagregación fue de 6 (10%) comparado con el grupo control de 22 (4,9%). En el análisis univariante no hubo diferencias significativas ( $p = 0,101$ ), a pesar de que el grupo con antiagregación tuvo una odds ratio de 2,1 (0,8-5,6) de sufrir un sangrado mayor.

**Conclusiones:** El uso de la terapia antiagregante asociada a ACODs ha sido descrito como un factor que aumenta el riesgo de sangrado en algunos estudios. En nuestro caso, mostramos un doble riesgo de sangrado en este tipo de pacientes. El hecho de que la diferencia no alcance significación estadística puede ser debido al pequeño tamaño muestral.

### PC-400 Análisis de la seguridad y eficacia en el manejo de los procedimientos invasivos en una cohorte de pacientes con fibrilación auricular no valvular bajo terapia anticoagulante oral con antivitaminas K

Ríos Rodríguez S. J.<sup>1</sup>, Rivera Caravaca J. M.<sup>1</sup>, Marín F.<sup>2</sup>, Vicente García V.<sup>1</sup>, Roldan Schilling V.<sup>1</sup>, Serna Muñoz M. J.<sup>1</sup>, Aroca Valverde C.<sup>1</sup>, Reguilón Gallego L.<sup>1</sup>, Castillo Rodríguez M.<sup>1</sup>

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

**Introducción:** La prevalencia de pacientes con tratamiento anticoagulante oral está aumentando significativamente en los últimos años, afectando aproximadamente al 1,5% de la población, en su mayoría como profilaxis del ictus asociado a la fibrilación auricular. Dada la cronicidad de este tratamiento, es posible que en algún momento el paciente deba ser sometido a un procedimiento invasivo. En los pacientes que toman antivitaminas K (AVK), el procedimiento comúnmente aceptado en caso de intervención que requiera un procedimiento invasivo es la sustitución temporal de los AVK por heparinas de bajo peso molecular (HBPM), lo que se denomina terapia puente. Sin embargo, esta práctica carece de evidencia científica suficiente y los últimos metaanálisis, documentos de revisión y de consenso sugieren que puede ser perjudicial para el paciente en una gran proporción de los mismos. El objetivo de nuestro trabajo fue revisar en una cohorte de pacientes con fibrilación auricular con largo seguimiento, los procedimientos invasivos a los cuales se ha sometido a los pacientes, el tratamiento aplicado y los eventos adversos.

**Material y métodos:** Se ha revisado el historial clínico de 999 pacientes procedentes de nuestra cohorte de pacientes con fibrilación auricular y se han recogido los procedimientos invasivos de los últimos 10 años. Se ha estratificado el riesgo trombotico y hemorrágico según las escalas de riesgo de la práctica clínica habitual, así como el riesgo hemorrágico del procedimiento. Se han recogido los eventos adversos relacionados con el procedimiento (hasta 30 días post-procedimiento); ictus o embolismo sistémico, hemorragia mayor, hemorragia menor y hemorragia clínicamente significativa (según los criterios ISTH 2005).

**Resultados:** De los 999 pacientes, el 60% fue sometido a un procedimiento invasivo, contabilizando un total de 1198 inter-

venciones. De estos, 806 (67%) recibieron terapia puente, en su mayoría con HBPM a dosis profilácticas (660 procedimientos). Tan solo 43 pacientes suspendieron el AVK sin recibir HBPM. Se produjeron 8 ictus y 12 hemorragias mayores, todos en el brazo de la terapia puente ( $p = 0.004$ ). 19 pacientes sufrieron un evento hemorrágico menor. El uso de terapia puente se asoció de manera significativa con sufrir cualquier evento adverso tras la cirugía (odds ratio [OR] 7.94, IC 95% 1.90-33.13;  $p = 0.040$ ). Tras ajustar por riesgo hemorrágico del paciente (HAS-BLED  $\geq 3$ ) y el tipo de cirugía, tanto el uso de terapia puente (OR 4.86, IC 95% 1.10-21.44;  $p = 0.037$ ), como la cirugía de alto riesgo hemorrágico (OR 2.82, IC 95% 1.43-5.55;  $p = 0.003$ ) resultaron asociarse con cualquier evento adverso post-procedimiento, mientras que el riesgo del paciente no fue significativo (OR 0.943, IC 95% 0.49-1.81;  $p = 0.860$ ). Al ajustar por escala  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  se mantuvieron los mismos resultados, aunque la escala tampoco resultó significativa (OR 1.06, 0.36-3.08;  $p = 0.920$ ).

**Conclusiones:** El empleo de terapia puente parece asociarse en nuestra población de una mayor tasa de eventos adversos, independientemente del riesgo del paciente aunque si se asocia al riesgo hemorrágico del procedimiento. Tal y como sugieren las últimas guías de práctica clínica, hace falta una mejor estratificación de los pacientes no estando indicada la terapia puente en todos ellos.

#### PC-401 Las estatinas modifican la generación de trombina en individuos sanos independientemente de los niveles de colesterol circulantes

Martos L.<sup>1</sup>, Hervas D.<sup>2</sup>, Fernández-Pardo A.<sup>1</sup>, Oto J.<sup>1</sup>, Plana E.<sup>1</sup>, Solmoirago M. J.<sup>1</sup>, Elías-López C.<sup>1</sup>, España F.<sup>1</sup>, Medina P.<sup>1</sup>, Navarro S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vasculare y <sup>2</sup>Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

**Introducción:** Las estatinas son fármacos eficaces para reducir el colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL). Sin embargo, diferentes revisiones han descrito beneficios más allá de los lípidos, con acciones celulares adicionales mediadas por estatinas de forma independiente a la reducción del colesterol circulante. Además, se ha descrito un papel protector en la enfermedad cardiovascular y se ha visto que las estatinas tienen propiedades antitrombóticas, aunque se desconoce su posible relevancia sobre la prevención de la patología trombótica. Es por ello que nos planteamos comprobar el efecto de las estatinas sobre la coagulación sanguínea empleando un test global que mide la capacidad de generar trombina en el plasma de individuos sanos.

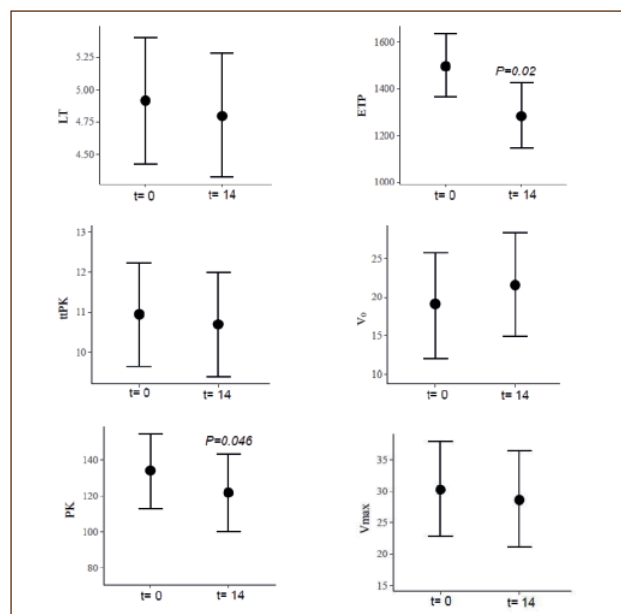
**Material y métodos:** A 10 voluntarios sanos se les extrajo plasma citratado pobre en plaquetas antes de la ingesta de estatinas ( $t = 0$ ) y transcurridos 14 días de tratamiento con estatinas a dosis diarias típicas ( $t = 14$ ). El estudio fue aprobado por el comité ético del IIS La Fe. Se cuantificaron los niveles de colesterol, LDL y triglicéridos, y la capacidad del plasma para generar trombina mediante el *Calibrated Automated Thrombinoscope* (CAT). Los resultados se analizaron con el *Thrombinoscope V.5* obteniendo curvas de genera-

ción de trombina de las cuales se obtuvieron los siguientes parámetros: tiempo de latencia (TL, min), potencial endógeno de trombina (ETP, nM.min), altura del pico (PK, nM), tiempo hasta el pico (ttPK, min), velocidad inicial ( $V_0$ , nM/min) y velocidad máxima alcanzada ( $V_{m\acute{a}x}$ , nM/min). Los resultados fueron analizados mediante un modelo de regresión lineal mixta (R v3.3.1).

**Resultados:** La toma de estatinas disminuyó los niveles de colesterol y LDL ( $P < 0.05$ ). Sin embargo, los niveles de colesterol no afectaron a los parámetros obtenidos en la curva de generación de trombina. Los niveles de PK y  $V_{m\acute{a}x}$  se ven influidos por los niveles de LDL [ $P = 0,025$ ; IC95%: (-81) - (-83) y  $P = 0,025$ ; IC95%: (-32.5) - (-4.9), respectivamente]. En el modelo de regresión lineal mixta se observó que la toma de estatinas disminuye los valores de ETP un 14% [ $P = 0,02$ ; IC95%: (-383,69) - (-47,9)] y el PK un 22% [ $P = 0,046$ ; IC95%: (-56,5) - (-2.1)] (Figura 1), comparado frente a  $t=0$  y de forma independiente a los niveles de colesterol y LDL ( $P > 0,05$ ). El resto de parámetros obtenidos en la curva de generación de trombina no se vieron influenciados por las estatinas de forma significativa ( $P > 0,05$ ).

**Conclusión:** Nuestros resultados preliminares demuestran que el CAT es sensible al efecto anticoagulante de las estatinas, el cual es independiente de los niveles de colesterol y LDL. Además, pone de manifiesto que debe existir algún mecanismo de asociación entre las estatinas y la coagulación en individuos sanos en las que no existe ningún factor de riesgo cardiovascular asociado, y podría dar lugar a futuros estudios para testar un posible uso terapéutico antitrombótico.

ISCIII (PI12/00027, RD12/0042/0029, PI14/00512, PI14/00079, FI14/00269, CPII15/00002), FEDER una forma de hacer Europa, Generalitat Valenciana (PROMETEOII/2015/017), IIS La Fe (2014/0421, 2014/0718, 2016/0820).



**Figura 1.** Resultados del CAT previo ( $t=0$ ) y a los 14 días ( $t=14$ ) del tratamiento con estatinas a dosis típicas. TL= tiempo de latencia (min), ETP= potencial endógeno de trombina (nM.min), PK= altura del pico (nM), ttPK= tiempo hasta el pico (min),  $V_0$ = velocidad inicial (nM/min) y  $V_{m\acute{a}x}$ = velocidad máxima alcanzada (nM/min).

### PC-402 El inhibidor directo del factor Xa apixabán protege frente el daño endotelial asociado a la enfermedad renal crónica

Torramadé-Moix S.<sup>1</sup>, Palomo M.<sup>2</sup>, Vera M.<sup>1</sup>, Cases A.<sup>1</sup>, Escolar G.<sup>1</sup>, Díaz-Ricart M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. <sup>2</sup>Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Barcelona

**Introducción:** La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología multisistémica asociada a disfunción endotelial y a un incremento del riesgo cardiovascular. El daño en el endotelio en estos pacientes se ha relacionado con la presencia de toxinas circulantes y sustancias derivadas de la activación de las células sanguíneas causada por los tratamientos sustitutivos. Estos dos factores inducen un fenotipo endotelial protrombótico y proinflamatorio y un aumento del estrés oxidativo. Existen evidencias que indican que el factor Xa (FXa) y la trombina tienen un efecto proinflamatorio, por lo que hemos explorado el efecto protector de un inhibidor directo del FXa (apixaban) sobre la disfunción endotelial asociada a la uremia.

**Métodos:** Células endoteliales micro (HMEC1) y macrovasculares (HUVEC) fueron expuestas a medio de cultivo suplementado con suero de pacientes urémicos en diálisis peritoneal (U, n=22) o de donantes sanos (C, n = 25), en ausencia y presencia de apixaban (60 ng/mL). Evaluamos cambios en indicadores de inflamación, trombogenicidad y estrés oxidativo. Para ello medimos la expresión de receptores de adhesión VCAM1 e ICAM1 en la membrana celular, la presencia de Factor von Willebrand (FVW) en la matriz extracelular (MEC) generada, la presencia de la proteína eNOS, y la producción intracelular de especies reactivas de oxígeno (ROS).

**Resultados:** La exposición de las células endoteliales al medio urémico produjo un aumento significativo en: la expresión de los receptores VCAM1 ( $19 \pm 3\%$  en HMEC1 y  $68 \pm 36\%$  en HUVEC vs. C, n = 6, p < 0,01) e ICAM1 ( $57 \pm 6\%$  en HMEC1 y  $29 \pm 6\%$  en HUVEC vs. C, n = 6, p < 0,01), la presencia de FVW ( $28 \pm 3\%$  en HMEC1 y  $21 \pm 1\%$  en HUVEC vs. C, n=6, p<0,01), y de ROS ( $43 \pm 12\%$  en HUVEC vs. C, n = 4, p < 0,01). Por el contrario, se observó un descenso de eNOS intracelular ( $11 \pm 2\%$  en HMEC1 y  $16 \pm 9\%$  en HUVEC vs. C, n = 4, p < 0,01). El tratamiento de las células en cultivo con apixaban inhibió los efectos del medio urémico observados (n = 6, p < 0,01 vs. U).

**Conclusiones:** Estos resultados indican que el FXa ejerce un papel en los efectos proinflamatorios y protrombóticos del medio urémico sobre el endotelio. La inhibición del FXa con un fármaco específico, como apixaban, previene la aparición del daño endotelial inducido por el medio urémico incluso a concentraciones inferiores a las utilizadas para la anticoagulación. Apixaban podría ofrecer una estrategia terapéutica alternativa en la prevención de la disfunción endotelial asociada a la ERC, en la que coexiste un estado de hipercoagulabilidad.

*El proyecto ha sido financiado en parte por Bristol-Myers Squibb (proyecto competitivo ERISTA: European Thrombosis Investigator Initiated Research Program).*

### PC-403 Evaluación de la escala SAME-TT2R2 para la predicción de la respuesta al tratamiento anticoagulante en nuestro entorno

González-Carmona P., Martínez-Robles V., Cerdá S., Pérez B., Rodríguez-García J.A.

Hospital Universitario de León. León

**Introducción:** El inicio de anticoagulación en fibrilación auricular (FA) plantea dudas entre la elección de algún ACOD o los AVK, debiendo ser el tiempo en rango terapéutico (TRT) en este caso > 65% para una anticoagulación adecuada. La escala de decisión terapéutica SAME-TT2R2 se muestra como la de mayor utilidad para discriminar entre ambos grupos, recomendado ACOD si  $\geq 2$  puntos. La sensibilidad (S) y valor predictivo negativo (VPN) de la escala son > 80% en los estudios, pero su especificidad (E) y valor predictivo positivo (VPP) no son tan elevados.

**Objetivos y métodos:** El objetivo es analizar la validez de la escala SAME-TT2R2 en nuestra población y valorar si alguna modificación pudiese incrementar su especificidad y VPN. Se han seleccionado 100 pacientes con FA tratados con AVK > 6 meses en nuestro centro. Retrospectivamente se ha analizado la puntuación que se hubiese asignado en la escala SAME-TT2R2, el tiempo hasta alcanzar por primera vez  $\text{INR} \geq 2$ , el TRT y su correlación.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 79,5 años, un 51% de sexo masculino.

Un 47% del grupo TRT < 65% tardaron > 3 sem en alcanzar  $\text{INR} \geq 2$ , algo que sucedió solo en el 17,3% de los que mantuvieron TRT  $\geq 65\%$  (Tabla I). Un 84% del grupo TRT < 65% mostraron score  $\geq 2$  por lo que no deberían haberse tratado inicialmente con AVK (S: 84%). Un 45,3% de los que tenían score  $\geq 2$  y que deberían haber sido rechazados para AVK tuvieron TRT  $\geq 65\%$  (E: 55%). Un 56% del grupo TRT < 65% tomaban  $\geq 6$  fármacos, todos ellos con score  $\geq 2$ , lo que se observó en solo un 37,3% del grupo TRT  $\geq 65\%$ . Si bien la escala SAME-TT2R2 discriminó correctamente al 91,1% de los pacientes con score 0-1 puntos, bajó al 61,8% entre los de score  $\geq 2$ . Individualizando por sexo y edad, discriminó adecuadamente a >70% de todos los grupos de pacientes, con la excepción de las mujeres  $\geq 75$  años en que solo lo hizo en un 43,6% de, lo que parece un punto débil de la misma. Con la no asignación de ningún punto a las mujeres  $\geq 75$  años, a

Tabla I

SAME-TT2R2 score	Nº pacientes	
	TRT < 65%	TRT $\geq 65\%$
0 puntos	1	15
1 punto	3	26
2 puntos	14	20
3 puntos	6	12
4 puntos	1	2



Tabla II		
	Escala SAME-TT2R2	Escala SAME-TT2R2 modificada
Sensibilidad (S)	84%	72%
Especificidad (E)	55%	68%
V. predictivo posit. (VPP)	38%	43%
V. predictivo negat. (VPN)	91%	88%
Discriminación correcta	62%	69%

## Métodos de diagnóstico y marcadores

### PC-404 La importancia de la realización de la biopsia de médula ósea en la mastocitosis al diagnóstico

Núñez García A., Morente Constantín E., Rivera Ginés A. B., Navarro Álvarez P., Rivas Luque M., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción:** Los criterios diagnósticos de la OMS han supuesto un gran avance en el diagnóstico de las mastocitosis en las formas avanzadas y en la mayoría de las formas indolentes. Son un reto diagnóstico los pacientes con baja carga mastocitaria (triptasa baja, sin aumento de mastocitos patológicos en biopsia cutánea), precisándose técnicas de elevada sensibilidad para mutaciones KIT. La Red Española de Mastocitosis (REMA) ha creado un score clínico para seleccionar los pacientes que serían candidatos a la realización de biopsia ósea.

**Objetivo, material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo sobre el diagnóstico de nuevos casos de mastocitosis en 2016-2017 en nuestro centro.

**Resultados:** Presentamos 3 pacientes (2 varones y una mujer) diagnosticados de mastocitosis sistémica en 2016-2017 con rango de edad de 30 a 35 años. Tienen lesiones cutáneas típicas maculopapulosas, pero con baja carga mastocitaria en la biopsia cutánea. Se determinó la triptasa, siendo positiva en 1 paciente (con valores entre 4.8 y 28.2 mcg/L al diagnóstico). Se aplicó el score pronóstico de REMA para realizar biopsia ósea, siendo indicada en uno de los casos de nuevo diagnóstico; en dicha biopsia se objetivó infiltración mastocitaria. Estos 3 pacientes de nuevo diagnóstico, ante la sintomatología, han comenzado tratamiento sintomático y específico: cromoglicato disódico, antihistamínicos y montelukast.

**Conclusiones:** La valoración de la carga mastocitaria retrasa la realización al diagnóstico de una prueba cruenta como es la biopsia ósea. Es importante confirmar la infiltración de la médula ósea con el aumento de la carga mastocitaria en los casos de triptasa elevada al diagnóstico y que cumplen criterios REMA de indicación de realizar biopsia ósea. El criterio mayor de la OMS de diagnóstico

cambio de disminuir ligeramente S y VPN, se logró aumentar la E y VPP, permitiendo que la escala clasifique correctamente a más pacientes (69% vs. 62%) (Tabla II).

#### Conclusiones:

- La elección del anticoagulante para los pacientes con FA debe hacerse en base a datos objetivos que permitan predecir los resultados, siendo la escala SAME-TT2R2 de gran interés.
- Permite una adecuada evaluación de los pacientes con score  $\leq 1$ , pero es significativamente inferior en aquellos con score  $\geq 2$ , y es en el grupo de mujeres  $\geq 75$  años es donde se obtienen peores resultados.
- La no asignación de puntos en dicha escala a las mujeres  $\geq 75$  años permitiría una significativa mejora de la correcta clasificación de los pacientes (69% vs. 62%).

de mastocitosis sistémica a veces no es posible de demostrar en fases iniciales de la enfermedad, ya que, en ocasiones, se trata de una enfermedad poco proliferativa.

### PC-405 Nuevos biomarcadores diagnósticos para la TE JAK2 negativa, CD44 y SERPINB1

Lorza Gil L., Gallardo Delgado M., García Sánchez C., Bienert García Á., López de la Calle Juega A., Ayala Díaz R., Martínez López J.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Introducción:** Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) suponen muchas veces un reto diagnóstico debido a la falta de marcadores específicos para algunas de estas entidades. Además, también es preciso disponer, al diagnóstico, de marcadores para poder predecir la evolución clínica de los pacientes. El objetivo de nuestro estudio ha sido tratar de mejorar el diagnóstico y la caracterización de las NMPC buscando nuevas moléculas.

**Métodos:** Contamos con 53 pacientes procedentes del Hospital 12 de Octubre diagnosticados de NMPC (policitemias vera, mielofibrosis, trombocitemias esenciales JAK2 positivas y trombocitemias esenciales JAK2 negativas) y 11 pacientes controles con médulas óseas no patológicas cuyas alteraciones analíticas eran debidas a procesos reactivos. Hemos realizado inmunohistoquímica de dos moléculas, CD44 y SERPINB1, en granulocitos de cilindros de médula ósea de los pacientes. Hemos tratado de relacionar su expresión con diferentes parámetros ligados a la evolución clínica de la enfermedad (supervivencia, eventos trombóticos y hemorrágicos tras el diagnóstico, transformación, hepatomegalia, esplenomegalia, resistencia al tratamiento). También hemos comparado la expresión de SERPINB1 y CD44 en las MO de las NMPC (tanto de manera global como cada entidad independientemente) respecto a la de las controles para evaluar la capacidad diagnóstica de las moléculas. Los datos fueron analizados con el test estadístico Mann-Whitney tomando como valor de "p" por debajo de 0.05 como significativo.

**Resultados:** Analizamos en primer lugar la expresión de CD44 y SERPINB1 en todas las muestras de pacientes con NMPC



en comparación con los controles sanos sin encontrar diferencias significativas. Sin embargo, al estratificar los resultados por patología, encontramos que en las TE JAK2 negativas (n = 12) la media de expresión de CD44 es de 42,3% y de SERPINB1 de 69,4% que es superior a la de los controles que presentan un 7,2% de CD44 y 36,2% de SERPINB1 siendo esta diferencia estadísticamente significativa. A la hora de evaluar las diferentes variables clínicas observamos que no hay correlación entre la expresión de estas moléculas y probabilidad de cambiar de línea de tratamiento por progresión de la enfermedad o con la transformación a otras patologías (LMA o mielofibrosis). Observamos que los pacientes con títulos bajos de estos marcadores presentan con más frecuencia tanto esplenomegalia como hepatomegalia. No se han realizado estudios de supervivencia global.

**Conclusión:** Podemos concluir que CD44 y SERPINB1 podrían servir como herramienta diagnóstica en el caso de las TE negativas para JAK2 dado el diferencial de expresión que observamos respecto a los controles.

#### PC-406 Validación en un solo centro del score morfológico propuesto por el grupo Della Porta en el diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos (SMD)

Cruz García D., Santos Carvajal N., Coll Jordà R., Lloveras Guelque N., Moret Puig C., González Montes Y., Blanco Blanco A., Guàrdia Sánchez R., Roncero Vidal J. M., Kelleher John N., Sagüés Serrano M., Díaz Santa J., Mostacedo Marasovic S. Z., Buch Villa J., Bustins Tarrats A., Gallardo Giralt D., Tuset Andújar E.

Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia Girona. Hospital Universitario Josep Trueta. Girona

**Introducción:** El diagnóstico de SMD se basa en criterios morfológicos de la medula ósea y sangre periférica. Recientemente el grupo Della Porta ha establecido un score que define aquellos criterios mínimos para el diagnóstico de SMD, limitando el factor de subjetividad en el mismo.

**Objetivo:** Analizar la reproducibilidad de este score en un grupo de pacientes diagnosticados de SMD en nuestro centro.

**Métodos:** Se seleccionó una cohorte de 30 pacientes diagnosticados *de novo* de SMD según los criterios citomorfológicos establecidos por el European Leukemia Net (ELN) y clasificados según criterios de la OMS-2008. Como grupo control, se incluyó una cohorte de 10 pacientes con citopenias comparables a los casos en hemoglobina, neutrófilos y/o plaquetas y cuyo diagnóstico final no fue de SMD. Cada muestra fue analizada por 3 observadores de forma independiente y con diferente grado de experiencia citológica. Los criterios morfológicos incluidos en dicho score fueron consensuados previamente entre los observadores. En cada caso se revisaron extensiones de sangre periférica (SP), médula ósea (MO) y tinción de hierro. De cada muestra se valoró la citomorfología de al menos 100 células en SP, en MO se evaluó un mínimo de 100 eritroblastos, 100 granulocitos, 30 megacariocitos y 100 sideroblastos; tal y como se recomienda en el score. El diagnóstico

de SMD se establece con una puntuación  $\geq 3$  en cualquiera de las series hematopoyéticas. La reproducibilidad inter-observador de cada criterio citomorfológico se evaluó mediante el coeficiente de correlación intraclass (k-coeficiente), definiéndose una muy buena correlación un  $k > 0.80$ . Así mismo, se determinó el grado de concordancia inter-observador en el diagnóstico final según el coeficiente kappa. Además se calculó la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo y negativo (VPP, VPN).

**Resultados:** Los casos diagnosticados de SMD se distribuían en 15 SMD tipo CRDM, 2 tipo ARSA, 2 AREB-I, 5 AREB-II y 5 SMD 5q-. En el grupo control había 8 casos con diagnóstico de citopenia periférica, 1 LDCGB y 1 caso de anemia megaloblástica por déficit de Vit B12. El coeficiente kappa de correlación inter-observador en el diagnóstico final fue del 0,8 (IC95% 0.7-0.87)  $p < 0.05$ . Los parámetros con una mayor correlación inter-observador fueron: sideroblastos en anillo ( $k = 0.94$  IC95% 0.91-0.96), blastos ( $k = 0.62$  IC95% 0.45-0.75), megacariocitos con núcleos sueltos y monolobulados ( $k = 0.64$  IC95% 0.48-0.77) y  $k = 0.64$  IC95% 0.47-0.77 respectivamente). La sensibilidad del score según el observador osciló entre 96% al 100%, mientras la especificidad varió entre 66% al 100%, el VPP del 90 a 100 % y el VPN del 85-100%.

**Conclusiones:** En base a los resultados obtenidos en la serie analizada, la aplicación de este score propuesto por el grupo de Della Porta, parece ser una herramienta de utilidad para el diagnóstico citomorfológico de SMD, minimizando el efecto de la subjetividad que del mismo se deriva. Siendo necesario el validar dicho score en series más amplias.

#### PC-407 Reversión rápida de los efectos anticoagulantes de dabigatran mediante el uso de idarucizumab y ante necesidades urgentes de cirugía

Martín Núñez I. A., Herrero Martín S., Guillén García H., Gil Pérez Á., Vázquez Ramo A., Golbano López N., De Miguel Llorente D., Arbeteta Juanís J., Subirá Pérez D., Morales Sanz D., Díaz Morfa Miguel L., Pinedo Albiz B.

Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

**Introducción:** Idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une a Dabigatran con muy alta afinidad, neutralizando su efecto anticoagulante. El complejo formado posee una constante de asociación rápida y una constante de disociación extremadamente lenta, dando lugar a un complejo muy estable. Dabigatran es un potente inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina. Además inhibe la trombina libre, la unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por ésta. Se presenta la revisión de un caso de un paciente en tratamiento con Pradaxa® (Dabigatran) 150 mg/12 h vía oral por fibrilación auricular no valvular y que precisa cirugía urgente de hernia inguinal incarcerada. Por ello, se le administran dos viales de Idarucizumab (2x2,5 g/50ml) intravenoso en dos perfusiones consecutivas de entre 5-10 minutos.

**Métodos:** La técnica empleada en nuestro laboratorio para medir las concentraciones de Dabigatran es INNOVANCE® DTI

Assay. Es una técnica sencilla y rápida, pudiéndose obtener los resultados en aproximadamente 30 minutos tras la recepción de la muestra.

**Resultados:** Los resultados obtenidos en las analíticas de control del paciente, una previa a la infusión del antídoto, en el momento de su administración, a las 12 y a las 36 horas, se contemplan en la **tabla I**. Dabigatran bloquea la trombina y alarga los tres tiempos de coagulación, siendo especialmente sensible en el caso del Tiempo de Trombina (TT) y dando resultados incoagulables incluso con pequeñas concentraciones de Dabigatran. Dependiendo de los reactivos empleados los resultados del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA) y del INR serán más o menos sensibles. En nuestro caso, el TTPA (medido con Pathromtin® SL) es mucho más sensible que el INR (medido con Thomborel® S) pudiendo alterarse los tiempos de TTPA en presencia de Dabigatran y, por el contrario, tener valores de INR dentro del rango de normalidad. Este hecho es de gran utilidad ante la suposición de anticoagulación con Dabigatran, pero

siempre será mejor la confirmación de la concentración real del fármaco en sangre mediante técnicas específicas como INNOVANCE® DTI Assay.

**Conclusiones:**

- Idarucizumab es un antídoto altamente eficaz cuando se necesita una reversión rápida de los efectos anticoagulantes de Dabigatran, como en el caso de intervenciones quirúrgicas urgentes.
- La posibilidad de controlar los niveles de Dabigatran mediante una técnica rápida y sencilla como el INNOVANCE® DTI Assay es de gran utilidad, especialmente para la toma de decisiones terapéuticas urgentes (fibrinólisis o cirugía).
- Permite la monitorización de adherencia, detectar casos de exceso de anticoagulación por insuficiencia renal o interferencia medicamentosa, determinar posibles recidivas tromboembólicas y ante un paciente en tratamiento con Dabigatran y con una hemorragia, detectar un posible exceso de anticoagulación de cara a usar un potencial antídoto.

**Tabla I**

Muestra	Tiempo	[Dabigatran]	INR	TTPA (ratio)	TT
1	Pre-1º vial	499,17	1,99	2,32	Incoagulable
2	0	0,00	1,08	0,94	21
3	12 h	136,5	1,45	2	Incoagulable
4	36 h	200,86	1,59	2,23	Incoagulable

**PC-408 Estratificación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular que inician anticoagulantes orales directos**

Navarro-Almenzar B., Cerezo-Manchado J. J., García-Candel F., Moya Arnao M., Martínez Marín A., Fernández Poveda E., Cabañas Perianes V., Blanquer Blanquer M., Berenguer Piqueras M., Salido Fierrez E., Pérez López R., Moraleda Jiménez J. M., Caro Martínez C. S., Andreu Cayuelas J. M., Elvira Ruiz G., Flores Blanco P. J., Albendín Iglesias H., Cambronero Sánchez F., Gómez Molina M., García Alberola A., Bailén Lorenzo J. L., Manzano Fernández S.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

**Introducción y objetivos:** La estratificación adecuada del riesgo se considera el primer y más importante paso en el manejo de los pacientes con FA. Aunque se han desarrollado diferentes esquemas de estratificación de riesgo para guiar estos procesos, existen pocos datos que hayan evaluado la discordancia de las escalas empleadas en la estratificación del riesgo de los pacientes con FA no valvular que inician anticoagulantes orales directos.

**Materiales y métodos:** Desde enero de 2013 a diciembre de 2014 se incluyeron 973 pacientes con FA no valvular que ini-

ciaron un anticoagulante oral directo en tres áreas de salud. Las puntuaciones de las escalas de riesgo tromboembólico (CHADS2, CHA2DS2-VASc y ATRIA) y hemorrágico (HAS-BLED, ATRIA y ORBIT) se calcularon en la mayoría de los pacientes (> 95%) y se clasificó en las diferentes categorías de riesgo (bajo, intermedio, alto) utilizando los puntos de corte establecidos.

**Resultados:** La media para la escala CHADS2 fue de  $2,3 \pm 1,3$ , para CHA2DS2-VASc  $3,9 \pm 1,6$  y para la escala ATRIA  $6,7 \pm 2,5$ . El 30% de los pacientes fueron clasificados como de bajo riesgo según la escala ATRIA, mientras que el 22% fueron clasificados de riesgo intermedio según la escala CHADS2, y la práctica totalidad (99,5%) de los pacientes fueron catalogados como riesgo intermedio o alto según la escala CHA2DS2-VASc. La media de riesgo hemorrágico para la escala HAS-BLED fue  $2,9 \pm 1,9$ , para ATRIA  $1,6 \pm 0,9$  y para ORBIT  $1,7 \pm 1,5$ . Las escalas ATRIA y ORBIT clasificaron a la mayoría de los pacientes en bajo riesgo (76% y 77% respectivamente), mientras que la escala HASBLED clasificó sólo a la mitad (50%) en este estrato, con un tercio de los pacientes en riesgo intermedio (33%). La clasificación de los pacientes en alto riesgo fue similar en las tres escalas (HAS-BLED 17%; ATRIA 18% y ORBIT 14%).

**Conclusiones:** Las escalas de riesgo tromboembólico y hemorrágico clasifican de forma muy diferente a los pacientes con FA no valvular que inician anticoagulantes orales directos, encontrando mayores discrepancias en el grupo de pacientes clasificado como

bajo riesgo. Son necesarios más estudios para esclarecer cuál es la mejor escala de estratificación en este contexto clínico.

### PC-409 Correlación entre el método del veneno de víbora de Russell y el tiempo de silica para la determinación de anticoagulante lúpico

Triguero Moreno A., Nieto Moragas X., Morales Indiano C., Sorigué Tomás M., Orna Montero E., Ruiz García L., Checa Domínguez S., Sarrate García E., Martínez Iribarren A., Tejedor Ganduxé X., Peña Domingo M., Sitges Arriaga M., Linares Alberich M., Abril Sabater L., Maluquer Artigal C., Franch Sarto M., Santos Gómez M., Gener Ricós G., Rodríguez Hernández I., Grau Cat J., Juncà Piera J., Navarro Ferrando J.T., Feliu Frasnado E., Llopis Díaz M.A., Ribera Santasusana J.M.

Servicio de Hematología. Hospital Germans Trias i Pujol. Institut Català d'Oncologia. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

**Introducción:** Existen múltiples métodos para detectar la presencia de un anticoagulante lúpico en plasma. Ninguno tiene elevada sensibilidad y especificidad, por lo que es frecuente el uso de más de uno en pacientes con resultados negativos. El objetivo del presente estudio fue comparar la detección de anticoagulante lúpico por el método del veneno de víbora de Russell y el tiempo de silica.

**Métodos:** Desde enero hasta abril de 2017 todas las determinaciones de anticoagulante lúpico (AL) recibidas en nuestro laboratorio se han procesado mediante las técnicas del veneno de víbora de Russell (VVR) y el tiempo de silica (SCT). La positividad se estableció en un cociente entre ratio de *screening* y ratio confirmatorio superior a 1.2, tanto para VVR como para SCT. La relación entre los dos métodos se estudió mediante una regresión de Passing Bablock y un índice de concordancia Kappa.

**Resultados:** Se solicitaron 266 determinaciones de anticoagulante lúpico. Los resultados obtenidos se describen en la **tabla I**. De los resultados positivos por alguna de las dos técnicas, 18/50 (36%) presentaban un ratio TTPa alargado. El ratio TTPa fue más largo en las determinaciones de AL positivas que en las negativas: mediana de 1.145 (0.86-2.29) y 1 (0.67-1.44) respectivamente, con  $p < 0.001$ . Un 9% de los resultados negativos por el test VVR y un 19% por el test SCT presentaban ratios de *screening* y confirmatorios altos pero con un ratio total negativo. Un 10% (24/239) de los resultados negativos por VVR eran positivos por SCT y un 12% (28/233) de los resultados negativos por SCT eran positivos por VVR. La regresión de Passing Bablock no resultó ser significativa y el índice de concordancia kappa fue bajo ( $k = 0.249$ ).

**Conclusiones:** En este estudio, se ha observado que ambas técnicas no son intercambiables, sino complementarias. Los resultados positivos únicamente por una de las técnicas fueron frecuentes, por lo que parece justificado solicitar un segundo test en pacientes con un resultado negativo.

Financiado en parte con la beca P110/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, 2014SGR225(GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

**Tabla I. Número absoluto y relativo de test positivos según las diferentes técnicas**

	n (% relativo)
Resultados positivos totales	52/267 (19)
VVR positivo	28/267 (10)
SCTR positivo	34/267 (12)
VVR y SCTR positivos	10/267 (3)

### PC-410 El poder de discriminación de las escalas de riesgo hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales directos es discreto

Navarro-Almenzar B., Cerezo-Manchado J. J., García-Candel F., Moya Arnao M., Martínez Marín A., Fernández Poveda E., Cabañas Perianes V., Blanquer Blanquer M., Berenguer Piqueras M., Salido Fierrez E., Pérez López R. I., Moraleda Jimenez J. M., Elvira Ruiz G., Andreu Cayuelas J. M., Flores Blanco P. J., Albendín Iglesias H., Gómez Molina M., Guerrero Pérez E., Sanchez Galián M. J., Bailen Lorenzo J. L., Caro Martínez C. S., Manzano Fernández S.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

**Objetivo:** Evaluar la capacidad predictiva de tres escalas de riesgo hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) que van a iniciar tratamiento con anticoagulantes orales directos (ACOD).

**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se incluyeron 973 pacientes consecutivos con FANV que iniciaron tratamiento con ACOD. La puntuación de las tres escalas de riesgo hemorrágico (HASBLED, ATRIA y ORBIT) pudo calcularse en 970 (99,7%) pacientes. Durante el seguimiento (646 [470 839] días), las complicaciones hemorrágicas fueron recogidas a través de la revisión de historias clínicas electrónicas y contacto telefónico en un 99,8% de los pacientes. Las complicaciones hemorrágicas (sangrado mayor y sangrado menor clínicamente relevante) se clasificaron según los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis.

**Resultados:** Se registraron 101 sangrados clínicamente relevantes (6,11/100 personas-año), 47 episodios de sangrado mayor (2,76/100 personas-año), 40 episodios de sangrado menor relevante de origen digestivo (2,33/100 personas-año), 25 episodios de sangrado mayor digestivo (1,46/100 personas/año), 5 episodios de hemorragia intracraneal (0,29/100 personas/año) y 102 muertes (5,85/100 personas/año), de las cuales 34 fueron de causa cardiovascular (1,95/100 personas-año). La tasa de hemorragias aumentó conforme aumentaron las puntuaciones de las escalas. Todas las escalas de riesgo presentaron una capacidad de discriminación modesta, tanto para el sangrado mayor: HASBLED 0,62; ATRIA 0,61 y ORBIT 0,59 como para sangrado menor relevante: HASBLED 0,59; ATRIA 0,58 y ORBIT 0,57. La capacidad discrimi-

nativa fue algo superior para el sangrado de origen digestivo (Sangrado mayor digestivo: HASBLED 0,74; ATRIA 0,71 y ORBIT 0,69; Sangrado relevante digestivo: HASBLED 0,69, ATRIA 0,67 y ORBIT: 0,65). La comparación de curvas ROC de las escalas de riesgo hemorrágico no mostró diferencias significativas para ningún tipo de evento ni en la población general ni tras estratificar según el tipo de ACOD ( $p > 0,05$ ).

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio muestran que las tres escalas evaluadas presentan una capacidad modesta y sin diferencias significativas en la discriminación de hemorragias en pacientes con FANV que inician ACOD. Estos resultados están en consonancia con otros trabajos realizados con pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K, y nos permiten por tanto aplicar con mayor seguridad estas escalas en pacientes tratados con estos fármacos.

### PC-411 Capacidad predictiva de las escalas de riesgo en pacientes con fibrilación auricular que inician anticoagulación

Salvador Rupérez E., Villalba Montaner M., Ferrer Garrido G., Fernández Mosteirín N., Calvo Villas J. M., Delgado Beltrán P.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Objetivo:** Evaluar la capacidad predictiva de cuatro escalas de riesgo tromboembólico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) que inician tratamiento con anticoagulantes orales directos (ACOD).

**Métodos:** Estudio retrospectivo de tres hospitales españoles en el que se incluyeron, entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2014, a 973 pacientes consecutivos con FANV que iniciaron tratamiento con ACOD. Se utilizaron las escalas ATRIA y CHADS2 (así como sus ampliaciones R2CHADS2 y CHA2DS2-VASc). La puntuación de las escalas CHADS2, ATRIA y R2CHADS2 fue calculada en todos los pacientes, mientras que la puntuación de la escala CHA2DS2-VASc pudo calcularse en 870 (89,4%). La mediana de seguimiento fue de 646 días (470-839). Los eventos tromboembólicos fueron recogidos a través de la revisión de historias clínicas electrónicas y contacto telefónico en el 99,8% de los pacientes.

**Resultados:** Durante el seguimiento se produjeron 33 eventos tromboembólicos (1,92/100 personas-año), 30 de los cuales fueron ictus o accidentes isquémicos transitorios (1,75/100 personas-año) y 3 embolismos sistémicos (0,17/100 personas-año). Todas las escalas de riesgo evaluadas mostraron asociación significativa con los eventos tromboembólicos: CHADS2 hazard ratio (HR) = 1,98 (IC95% 1,56-2,52), CHA2DS2-VASc 1,74 (1,40-2,18), ATRIA HR = 1,60 (1,35-1,89) y R2CHADS2 HR = 1,65 (1,38-1,98) ( $p < 0,001$  para todas las escalas). Las cuatro escalas mostraron una buena capacidad de discriminación: CHADS2 0,76 (IC95% 0,73-0,79), CHA2DS2-VASc 0,74 (IC95% 0,71-0,77), ATRIA 0,76 (IC95% 0,73-0,79) y R2CHADS2 0,73 (IC95% 0,70-0,76). La comparación de las curvas ROC no mostró diferencias significativas ni en la población general ni tras estratificar por el tipo de ACOD ( $p > 0,05$ ).

**Conclusiones:** Los resultados de nuestro estudio muestran que las 4 escalas de riesgo evaluadas presentan una buena capacidad predictiva para eventos tromboembólicos en pacientes con FANV que inician tratamiento con ACOD, sin diferencias significativas entre ellas, permitiéndonos por tanto ampliar su aplicación en este tipo de pacientes.

## Plaquetas

### PC-412 Evaluación de trombocitopenia en pacientes críticos. Experiencia en un hospital de tercer nivel

Salvador Rupérez E., Villalba Montaner M., Ferrer Garrido G., Fernández Mosteirín N., Calvo Villas J. M., Delgado Beltrán P.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Introducción:** El abordaje de la trombocitopenia es un desafío en la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido a su origen multifactorial. Las múltiples comorbilidades en el paciente crítico hacen que la trombocitopenia sea relativamente frecuente, aumentando el riesgo hemorrágico basal. Asimismo, se ha descrito en la literatura una cinética de la trombocitopenia diferente en pacientes críticos médicos y quirúrgicos.

**Objetivo:** Analizar la incidencia de trombocitopenia y sus características diferenciales en pacientes médicos y quirúrgicos ingresados en UCI en un periodo de 3 meses.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo y prospectivo realizado en un periodo de 3 meses donde se analizaron las variables demográficas, características clínicas y datos de laboratorio de los pacientes críticos que han presentado trombocitopenia, analizando diferencias clínico-analíticas observadas entre los pacientes críticos médicos y quirúrgicos.

**Resultados:** Se han estudiado 400 pacientes, de los cuales 131 (32,75%) han presentado trombocitopenia. De ellos, 87 (66,41%) fueron sometidos a intervención quirúrgica: 44 cirugía cardiaca (19 con circulación extracorpórea), 21 cirugía abdominal, 10 neurocirugía, 9 cirugía vascular y 4 cirugía torácica. Mediana de edad de 66,07 años (rango: 20-89), 23 mujeres y 62 varones. La estancia media en UCI fue de 29,3 días (rango: 1-372). La mediana de plaquetas al ingreso fue de  $157 \times 10^9/L$  (rango:  $24-659 \times 10^9/L$ ) y mediana del nadir plaquetario de  $76 \times 10^9/L$  (rango:  $9-124 \times 10^9/L$ ), observándose trombocitopenia grave (plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ ) en 13 (15,11%), de éstos, 4 requirieron transfusión sin complicación hemorrágica asociada (1 disección aórtica, 1 recambio valvular, 1 implantación de TAVI, 1 esplenectomía). 19 (21,84%) fallecieron sin ser la trombocitopenia la causa. La mediana de días desde la cirugía hasta el nadir plaquetario fue de 8,58 días (rango 0-87), con una mediana de duración de la misma de 6,11 días (rango: 0-25). La mediana de recuperación (plaquetas  $> 125 \times 10^9/L$ ) fue de 9 días (1-109). De los 44 pacientes (33,59%) con patología médica, 20 presentaban patología infecciosa, 9 neurológica, 6 neumológica, 4 cardiológica, 3 digestiva y 2 hematológica. Mediana de edad 63,63 años (rango: 22-83), 22 mujeres y 22 varones. La estancia media



en UCI fue de 25,32 días (rango: 1-90). La mediana de plaquetas al ingreso fue de  $131 \times 10^9/L$  (rango:  $9-342 \times 10^9/L$ ) y mediana del nadir de  $67 \times 10^9/L$  (rango:  $2-120 \times 10^9/L$ ), observándose trombocitopenia grave en 13 (29,54%). La mediana de duración de la misma fue de 8,31 días (rango: 1-38) con una mediana de recuperación de 11 días (3-119). 21 (47,73%) fallecieron sin ser la trombocitopenia la causa.

**Conclusiones:** La trombocitopenia durante el ingreso en UCI es frecuente, con una prevalencia de un tercio de los pacientes de nuestra serie. Se ha observado una menor duración e intensidad, así como una recuperación más precoz de la trombocitopenia en el paciente quirúrgico frente al paciente médico en relación con la pérdida sanguínea y el daño tisular asociado a la cirugía. La mortalidad en estos pacientes no se asocia directamente a complicaciones hemorrágicas tal y como se ha referido en la literatura.

### PC-413 Síndrome hemolítico urémico atípico en paciente con linfoma folicular: a propósito de un caso

Santero García M., Sebrango Sadia A., Morales de la Plaza A., Besada Estevez E., Lentisco Ramírez C., Manzanera Escribano M.J., Montero Hernández C., Prada Puente C.

Hospital Universitario de Torrejón de Ardoz. Torrejón de Ardoz, Madrid

**Introducción:** El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) es una enfermedad grave, de mal pronóstico y elevada morbimortalidad, producida por una desregulación de la vía alternativa del sistema del complemento. Su diagnóstico se basa en la tríada de anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombopenia e insuficiencia renal aguda, junto con lesiones histológicas de microangiopatía trombótica sistémica y múltiples mutaciones genéticas de las proteínas del complemento causantes de la fisiopatología de la enfermedad. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa inhibiendo la activación de C5 y bloqueando la vía lítica del complemento. Este fármaco se ha demostrado eficaz en el tratamiento del SHUa interrumpiendo el proceso de microangiopatía trombótica.

**Método:** Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico definitivo de Síndrome hemolítico urémico atípico sin afectación renal: Mujer de 67 años con antecedentes personales de Linfoma folicular estadio IV, en situación de primera remisión completa en tratamiento de mantenimiento con Rituximab. En Febrero 2017, ingreso hospitalario de dos meses por cuadro de fiebre mantenida + pancitopenia+ hepatitis+ diarrea y pruebas complementarias sin hallazgos patológicos, incluyendo estudios microbiológicos que fueron repetidamente negativos, TAC body anodino, PET-TAC sin actividad metabólica inflamatoria/tumoral y biopsia de médula ósea sin datos de infiltración por proceso linfoproliferativo de base ni imágenes de hemofagocitosis. Debido a la persistencia de alteración del perfil hepático con colestasis extrahepática (elevación de Fostafasa alcalina y GGT > 10 veces límite superior) y la negatividad de las pruebas realizadas se decide realización de biopsia hepática diagnóstica, con complicación hemorrágica posterior con shock hemorrágico que requirió revisión en quirófano

e ingreso en UCI. Progresión de la trombopenia que hasta ese momento era moderada, con trombopenia severa, anemia hemolítica Coombs directo negativo y hallazgo de esquistocitos en frotis de sangre periférica. Con el diagnóstico de probable microangiopatía trombótica, se inició tratamiento con recambio plasmático diario de 1.5 volemias el 29/03/17. Se realizaron pruebas complementarias para el diagnóstico diferencial de microangiopatía trombótica con resultado de ADAMTS 13 > 10% y estudios microbiológicos dirigidos para descartar Síndrome hemolítico urémico como la determinación de toxina Shiga, *S. pneumoniae* y *E. coli*, que resultaron negativos.

**Resultados:** Los resultados anatomopatológicos de la biopsia hepática realizada fueron los siguientes: Presencia de necrosis, vasculitis en el seno de necrosis y trombos de fibrina la periferia. Esteatosis macrovacuolar inferior al 5%. Signos de colestasis crónica leve inespecífica. Sin evidencia histológica de infiltración por linfoma. El estudio histológico es compatible con microangiopatía trombótica. La presencia de trombos de fibrina en vasos de pequeño calibre se observa en ocasiones, asociadas a necrosis, en émbolos sépticos pero también en condiciones hematológicas de este tipo. Por lo tanto, el diagnóstico histológico morfológico es el de microangiopatía trombótica. Presencia de vasculitis en el contexto de necrosis es menos valorable, con vasos en parénquima hepático relativamente normal sin afectación, salvo en el contexto de poliarteritis nodosa. Con el diagnóstico de Síndrome hemolítico urémico atípico basado en la presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombopenia severa con ADAMTS13 > 10%, negatividad de todos los estudios microbiológicos responsables del SHU típico, demostración histológica de alteración del endotelio vascular en biopsia hepática y SIN afectación renal, se solicitó estudio genético de mutaciones del sistema del complemento (CFH, CFI, MCP (CD46), C3, CFB, Trombomodulina, DGKE, PLG, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5 y Properdina), pendientes de resultados. La paciente recibió 13 sesiones de plasmáferesis (del 29/03 al 10/04/17) con recambio plasmático de 1.5 volemias con persistencia de anemia y trombopenia severas. Además, administración de Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/semana x dos dosis. Soporte transfusional casi diario. El 10/4/17 inició tratamiento de rescate con Eculizumab 900 mg/semana iv x 4 dosis y posteriormente Eculizumab 1200 mg cada 15 días como mantenimiento. La paciente fue dada de alta tras dos dosis de tratamiento con Eculizumab con cifra de plaquetas > 100.000/ul. Actualmente, la paciente recibe tratamiento de forma ambulatoria con Eculizumab 1200 mg de mantenimiento con normalización de parámetros hematimétricos, aunque persisten datos de colestasis hepática. Pendiente de estudio genético de mutaciones del sistema de complemento para decidir continuación/suspensión del fármaco.

**Conclusiones:** El SHUa es una enfermedad ultra-rara de diagnóstico en ocasiones difícil. Está causado por una desregulación de origen genético de activación de la vía alternativa del sistema del complemento con pronóstico variable y elevada morbimortalidad. Es necesario sospechar un SHUa ante cualquier cuadro de microangiopatía trombótica con ADAMTS13 >10% y si se descartan causas de SHU secundario. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la activación del C5 y la formación del complejo de ataque de membrana, responsable del daño endotelial. Eculizumab está aprobado para el tratamiento de SHUa



como primera línea con estudios que demuestran interrupción del proceso de microangiopatía trombótica y mejoras significativas hematológicas. No está bien definida la duración del tratamiento con Eculizumab, dependiendo de la evolución del cuadro clínico del paciente y de los resultados de mutaciones genéticas del sistema del complemento, teniendo en cuenta aquellos casos con riesgo de recurrencias al suspender el fármaco.

**PC-414 Cifra de plaquetas reticuladas en la trombocitopenia inmune primaria: utilidad diagnóstica y pronóstica**

**Marín Saucedo A., Notario McDonell C., Cabello Rodríguez A. I., González Méndez H., Marrero Santos C., Ríos Rull P., Hernanz Soler N., Sánchez Quintana A., Oliva Hernández A., Breña Atienza J., Alberich Díaz M. P., León Mendoza A., Ríos de Paz M., Figueroa Parernina A., Hernández Pérez P., Lorenzo Hernández Y., Rodríguez M. V., Hillebrand P., Uribe Morales L., Mesa Lorenzo M. C.**

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

**Introducción:** Las plaquetas reticuladas (PR) son plaquetas inmaduras circulantes en la sangre periférica, y se caracterizan por ser elementos de mayor tamaño y con presencia de RNA en su interior. La cantidad de PR en sangre periférica es un parámetro indirecto de la actividad trombopoyética a nivel medular. En la trombocitopenia inmune primaria (PTI) existe un doble mecanismo para la disminución de la cifra de plaquetas: la destrucción acelerada y la producción inadecuada por un mecanismo autoinmune adquirido. Se desconoce si el porcentaje de PR puede orientar en el diagnóstico (dado que la producción de plaquetas no es óptima).

**Método:** La obtención tanto del recuento plaquetar como del porcentaje de PR se efectuó a través del autoanalizador hematológico Sysmex XN-1000™. En nuestro centro no hay un protocolo estandarizado para la determinación de PR, de manera que solicitar la determinación de las mismas dependerá de la valoración del facultativo en base al hemograma del paciente. Se realizó un estudio observacional retrospectivo, de pacientes diagnosticados de PTI en nuestro centro durante el año 2016 (n = 31). Se recogieron datos demográficos, la cifra basal de plaquetas, PR al diagnóstico y el tiempo hasta la respuesta completa. Como controles, se seleccionaron individuos diagnosticados de síndrome mielodisplásico (SMD) durante el mismo periodo con trombopenia (cifra < 100000/mL) y PR registrado previo a cualquier tratamiento dirigido (n = 16). Una vez recogidos los datos, se realizó el análisis estadístico con IBM SPSS Statistics.

**Resultados:** En el grupo de pacientes con diagnóstico de PTI se obtuvo una media de edad de 34,29 años, mientras que en el grupo de pacientes con SMD la media de edad fue de 70,62 años. La media de edad entre ambos grupos fue de 46,66 años. Posteriormente se llevó a cabo un análisis por t de student para muestras independientes, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa (p = 0,015) de la diferencia de PR al diagnóstico entre ambas enfermedades, siendo superior en los pacientes con diagnóstico de PTI (media 17.89%) con respecto al grupo control

(media 9,7%). Una vez analizado este grupo en profundidad, se buscó la relación entre las PR al diagnóstico y el tiempo hasta la remisión parcial. Aquellos pacientes con PTI y unas PR al diagnóstico superiores a la normalidad (8%) presentaban una remisión parcial más rápida (media = 4 días) respecto a aquellos con una cifra inferior a 8% (m = 6.25 días). Dada la pequeña muestra obtenida, no fue posible obtener una relación estadísticamente significativa, pero sí una tendencia (p = 0.23) (Tabla I y Figs. 1 y 2).

Tabla I. Informe		
	Diagnóstico	Edad
PTI	Media	34,29
	n	31
	Desv. desviación	24,999
SMD	Media	70,62
	n	16
	Desv. desviación	16,016
Total	Media	46,66
	n	47
	Desv. desviación	28,180

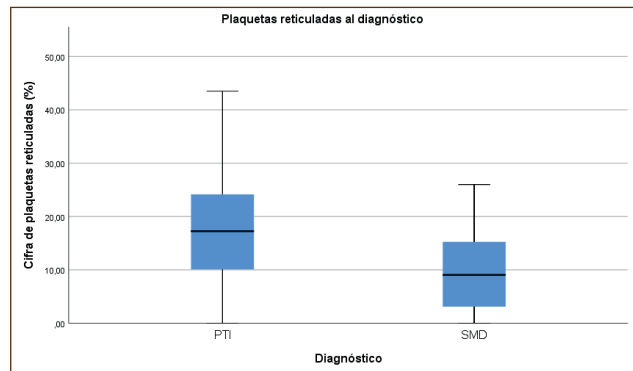


Figura 1

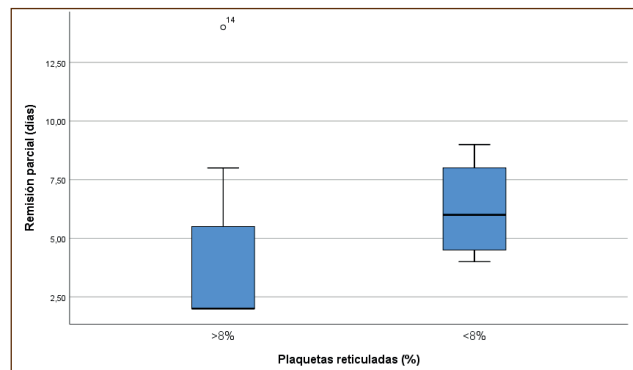


Figura 2

**Conclusiones:** Con estos datos, se puede confirmar que en el diagnóstico diferencial de trombocitopenia, una cifra de PR elevadas apoya la sospecha de PTI frente a trombocitopenias secundarias a síndrome mielodisplásico, pudiendo formar parte del algoritmo diagnóstico de la misma. Pese a no obtener diferencias estadísticamente significativas, aparentemente se observa una remisión parcial más rápida en aquellos pacientes con PR al diagnóstico elevadas. Este dato precisa la validación con una población mayor de estudio, puesto que si se confirmara, podría ser una herramienta en la pauta del tratamiento y en el seguimiento del paciente.

**PC-415 Empleo de agonistas del receptor de la trombopoyetina en la trombocitopenia inmune y otras patologías en la práctica clínica habitual**

**Michael Fernández B., Martínez-Geijo Román C., Velázquez Kennedy K., Page Herraiz I., Martín Moro F., García García I., Marquet Palomanes J., Jiménez Martín A., López Jiménez J.**  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Introducción:** Romiplostim y Eltrombopag son dos agonistas del receptor de trombopoyetina (A-TPO) de 2ª generación, que se han empleado principalmente en la trombocitopenia inmune primaria (PTI), como 2ª-3ª línea de tratamiento (1), aunque también en otras enfermedades, como hepatopatía, aplasia etc. (1). En este estudio unicéntrico retrospectivo analizamos la experiencia de nuestro centro con el uso de A-TPO en pacientes con PTI y otras patologías.

**Material y métodos:** Se revisó la evolución clínica, así como la influencia de diversas variables sobre la respuesta al tratamiento con A-TPO, de todos los pacientes que recibieron Romiplostim (n = 10) o Eltrombopag (n = 45) desde enero de 2013 hasta abril de 2017. La trombocitopenia inmune fue el diagnóstico más frecuente, un 66% (53% primaria), seguido de hepatopatía (16%), neoplasias onco-hematológicas tratadas con quimioterapia (11%) y aplasia (7%). Las asociaciones entre variables se estimaron mediante el test de Chi-cuadrado, utilizando el software SPSS.

**Resultados:** Del total de pacientes tratados con A-TPO, solamente un 24% fueron refractarios. Considerando cada fármaco por separado, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una cifra de plaquetas superior a 100.000/mcl; 50.000/mcl y 30.000/mcl fue 30%, 10% y 30% respectivamente para Romiplostim y 42%, 36% y 4% para Eltrombopag, objetivándose únicamente diferencias significativas (p < 0.05) entre ambos fármacos para los niveles de plaquetas por encima de 30.000/mcl pero menores de 50.000/mcl a favor de Romiplostim. Los pacientes con trombocitopenia inmune tuvieron con mayor frecuencia una respuesta plaquetar (93% en la primaria y 86% en la secundaria) frente al resto de patologías (p < 0.05). Los peores resultados se observaron en aquellos con aplasia (0%) o neoplasias onco-hematológicas (33%). El 84% de los pacientes eran mayores de 50 años, (un 40% del total mayores de 70 años) observándose mayor respuesta en este grupo (p < 0,05), con respecto a los menores de 50 años, habiendo res-

pondido el 91% de los mayores de 70 años. La falta de respuesta a los A-TPO no se asoció (p = 0,32) con la refractariedad a líneas de tratamiento previas (de hecho, se vio que un 91% de los pacientes tratados con más de dos líneas previas, respondieron satisfactoriamente), el sexo (p = 0,8) ni el número de plaquetas al inicio del tratamiento con estos fármacos (p = 0,7) (Tabla I y Figuras 1 y 2).

**Conclusión:** Los pacientes con trombocitopenia inmune presentan tasas de respuesta significativamente mayores en comparación con otras patologías. Los ancianos responden mejor al tratamiento, probablemente debido a la menor reactividad de su sistema inmunitario. La refractariedad a tratamientos previos no predice una peor respuesta y el uso de uno u otro A-TPO no resulta determinante en la evolución del paciente en términos de respuesta clínica.

**Bibliografía**

- Bernhard Wörmanna. Clinical Indications for Thrombopoietin and Thrombopoietin-Receptor Agonists. Transfus Med Hemother 2013;40(5):319-25.

**Tabla I. Variables clínicas y demográficas de los pacientes y A-TPO recibido**

	Romiplostim	Eltrombopag
<b>Sexo</b>		
Varón	4	20
Mujer	6	25
<b>Edad</b>		
< 25 años	0	2
26-50 años	1	6
51-70 años	4	20
> 70 años	5	17
<b>Diagnóstico</b>		
PTI	6	23
Trombocitopenia inmune secundaria	3	4
Hepatopatía	0	9
Aplasia	1	3
Neoplasia onco-hematológica	0	6
<b>Líneas previas</b>		
Ninguna	0	15
Una	2	12
Dos	3	11
Más de dos		6
Desconocido	0	1
<b>Plaquetas pre A-TPO</b>		
< 5000	0	9
5000-20000	7	20
20000-50000	2	14

(Continúa en la página siguiente)

**Tabla I (Cont.). Variables clínicas y demográficas de los pacientes y A-TPO recibido**

	Romiplostim	Eltrombopag
50000-100000	1	2
<b>Plaquetas post A-TPO</b>		
< 5000	0	1
5000-20000	1	7
20000-50000	5	2
50000-100000	1	16
>100000	3	19

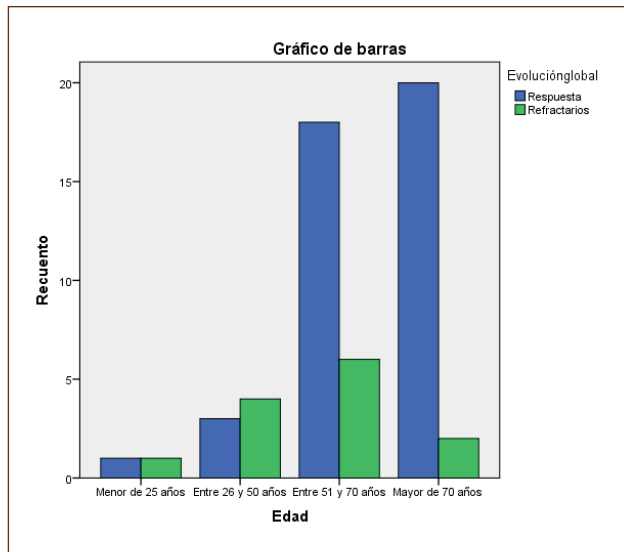


Figura 1

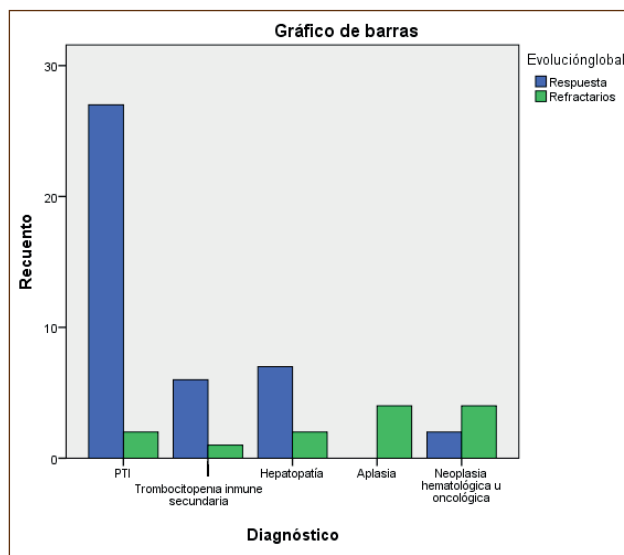


Figura 2. Respuesta al tratamiento según diagnóstico inicial.

**PC-416 Manejo de la trombopenia inmune (PTI) con análogos de la trombopoyetina: experiencia en el Hospital Universitario de La Princesa**

Cornago Navascués J., Sola Aparicio E., Steegmann Olmedillas J. L., Gómez García de Soria V., Loscertales Pueyo J., Aguado Bueno B., Acedo Domínguez N.  
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

**Introducción:** En el tratamiento de la trombopenia inmune (PTI), además de emplear agentes inmunosupresores para controlar la destrucción periférica de las plaquetas, se han desarrollado en los últimos años fármacos que estimulan la megacariopoyesis medular. Son los análogos de la trombopoyetina (Romiplostim y Eltrombopag) y su indicación, dosificación y manejo de sus complicaciones son fundamentales.

**Material y métodos:** Se han analizado retrospectivamente un total de 35 pacientes con diagnóstico de PTI tratados con análogos de la trombopoyetina (TPO) en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de La Princesa desde 2010 hasta la actualidad. Se han agrupado según hayan recibido Romiplostim, Eltrombopag o ambos, teniendo en cuenta en cada serie las siguientes variables: sexo, edad, líneas previas de tratamiento (incluida esplenectomía), respuesta según los criterios del documento de consenso de la SEHH, tiempo y dosis necesarios para alcanzarla y posibilidad de discontinuación.

**Resultados:** Un total de 26 pacientes fueron tratados con Romiplostim, 15 con Eltrombopag y 6 de ellos recibieron ambos tratamientos. De los 26 pacientes tratados con Romiplostim, 10 (38,5%) eran varones y 16 mujeres (61,5%), con una mediana de edad de 71 años y 3 líneas previas de tratamiento (8 esplenectomizados). 22 pacientes (84,6%) respondieron, con una mediana de tiempo de latencia de 3 semanas y una mediana de dosis de 2 mcg/kg. De los 22 respondedores, en 8 (36,4%) pudo iniciarse discontinuación con una mediana de 34 meses desde el comienzo de tratamiento, y 4 de ellos han llegado a suspenderlo (siendo dicha mediana en este subgrupo de 25 meses), manteniendo una mediana de remisión de 22 meses (13 - 37 meses) sin ninguna recaída. De los 15 pacientes tratados con Eltrombopag, 5 (33,3%) eran varones y 10 (66,6%) mujeres, con una mediana de edad de 80 años y 2 líneas previas de tratamiento (6 esplenectomizados). 12 pacientes (80%) respondieron, con una mediana de latencia de 1 semana y a dosis de 50 mg. De los 12 respondedores, en 3 (25%) pudo discontinuarse y además, suspenderse, manteniéndose en remisión durante una mediana de 36 meses. En 2 pacientes tuvo que abandonarse el tratamiento por hepatotoxicidad y en otro por evento trombótico asociado. De los 6 pacientes que recibieron ambos tratamientos, un paciente que no respondió a Romiplostim, sí lo hizo con Revolade. En aquellos que no tuvieron respuesta a Revolade, han conseguido respuesta discreta con Romiplostim a dosis plenas.

6 (17%) pacientes han fallecido y sólo 1 por causas hemorrágicas.

**Conclusiones:** La respuesta a los análogos de TPO es elevada en ambos casos (84,6% y 80% respectivamente), incluso en pacientes intensamente tratados previamente. Un menor tiempo entre el inicio de tratamiento y la posibilidad de discontinuación parece asociarse a mejor respuesta y mayor probabilidad de sus-

penión, con remisiones completas mantenidas. No obstante, no están exentos de toxicidad y no puede predecirse la respuesta a un análogo cuando ha fracasado el otro. Se precisa mayor experiencia y seguimiento de estos casos.

### PC-417 Trombopenia inducida por heparina (TIH) y utilidad del score 4T en su diagnóstico en el Hospital Universitario de La Princesa

Sola Aparicio E.<sup>1</sup>, Cornago Navascués J.<sup>1</sup>, Lucea Gallego I.<sup>2</sup>, Acedo Domínguez N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. <sup>2</sup>Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid. Madrid

**Introducción:** La TIH es un efecto adverso inducido por el tratamiento con heparina. Su incidencia es del 1-3%, siendo más frecuente en pacientes quirúrgicos, en pacientes con heparina no fraccionada (HNF) y en tratamiento de larga duración. Su diagnóstico implica una clínica compatible y una confirmación en el laboratorio a través de la presencia de anticuerpos contra el factor plaquetario 4 unido a la heparina.

**Material y métodos:** Se han analizado retrospectivamente 15 pacientes que han desarrollado trombopenia estando anticoagulados con heparina entre los años 2015 y 2017. A todos ellos se les aplicó el score 4T con intención predictiva inicial y el test comercial para detección de anticuerpos (*ID-particle gel immunoassay (PaGIA)*, *Heparin/PF4 Antibody Test*), enviando muestras al CTCAM para confirmación mediante inmunoensayo (ELISA para Ac anti-PF4). De los 15 pacientes, 9 eran varones (60%) y 6 mujeres (40%), con una mediana de edad de 76 años (45-88). 4 de estos pacientes (26,6%) estaban en tratamiento con HNF y 11 (73,3%) con heparina de bajo peso molecular (HBPM). De estos 11, a 3 (27,2%) se les administraban dosis profilácticas y a 8 (72,8%) dosis terapéuticas. Las indicaciones de anticoagulación fueron: 7 (46,6%) por fibrilación auricular (FA); 2 (13,3%) tras cirugía cardíaca; 2 (13,3%) como profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE) y 4 (26,6%) por otras causas: hemodiálisis, artroplastia de rodilla, embolia pulmonar y adenocarcinoma de colon.

**Resultados:** Ante la sospecha de TIH, se aplicó el score 4T, que en esta serie fue de bajo riesgo (0-3 puntos) en 5 pacientes (33,3%) e intermedio (4-5 puntos) en 10 (66,7%). No hubo pacientes de alto riesgo (6-8 puntos) en esta serie. De los 10 pacientes con riesgo intermedio, 3 presentaron anticuerpos antiPF4/heparina en test comercial realizado en nuestro hospital que posteriormente se confirmaron en el CTCAM. 2 (66,6%) de ellos habían sido sometidos a cirugía previamente. Ningún paciente con test comercial negativo realizado en nuestro centro obtuvo posteriormente resultado positivo mediante inmunoensayo realizado en CTCAM. A los 3 pacientes con alta sospecha de TIH y resultado positivo mediante test comercial se les suspendió cualquier tipo de heparina y se trataron 2 de ellos con argatroban y el otro con fondaparinux con recuperación de cifras en una mediana de 5 días. No hubo eventos trombóticos ni hemorrágicos al iniciar el tratamiento anticoagulante alternativo.

**Conclusiones:** Aunque la experiencia es limitada, se observa correlación entre la sospecha clínica, el score 4T, los resultados del test comercial realizado en nuestro centro y los resultados obtenidos por el CTCAM. El score 4T es una herramienta útil para estimar la probabilidad pretest de TIH, pero se debe completar el estudio con otros métodos diagnósticos y no debe sustituir al juicio clínico médico. Se precisa mayor experiencia y seguimiento de estos casos.

### PC-418 Valor de la fracción de plaquetas inmaduras (IPF) del hemograma como predictor del riesgo de sangrado en las gestantes con trombopenia

Coll Jordà R.<sup>1</sup>, Marull Arnall A.<sup>2</sup>, Sagüés Serrano M.<sup>1</sup>, Jimenez Romero O.<sup>2</sup>, Ramírez Malagón M.<sup>2</sup>, Cruz García D.<sup>1</sup>, Moret Puig C.<sup>1</sup>, Bustins Tarrats A.<sup>1</sup>, Díaz Santa J.<sup>1</sup>, González Montes Y.<sup>1</sup>, Roncero Vidal J. M.<sup>1</sup>, Kelleher N.<sup>1</sup>, Blanco Blanco A.<sup>1</sup>, Guàrdia Sánchez R.<sup>1</sup>, Santos N.<sup>1</sup>, Lloveras Guelque N.<sup>1</sup>, Tuset Anducar E.<sup>1</sup>, Buch Vila J.<sup>1</sup>, Mostacedo Zenka S.<sup>1</sup>, Gallardo Giralte D.<sup>2</sup>, Serrano Querol M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Institut Català Oncologia. ICO Gerona. <sup>2</sup>Sección de Hematología, Laboratori territorials de ICS-NIC. Girona

**Introducción:** La trombocitopenia es la segunda anomalía hematológica más común durante el embarazo. El reto para el clínico es ponderar los riesgos hemorrágicos maternos y fetales en contra del beneficio de las pruebas diagnósticas y las intervenciones. La fracción de plaquetas inmaduras (IPF) objetiva la presencia de plaquetas jóvenes en sangre periférica. Se considera un buen indicador de recuperación medular, equivalente al valor de los reticulocitos. Se ha sugerido el IPF como prueba diagnóstica menos invasiva en los estudios de trombocitopenia. Se realiza con el mismo tubo de EDTA utilizado como parte del hemograma. El objetivo de nuestro estudio es valorar el IPF como parámetro predictor de sangrado en gestantes con trombocitopenia.

**Material y métodos:** Estudiamos gestantes con trombopenia (<100 x 10<sup>9</sup>/l), entre enero 2016-mayo 2017 (31 pacientes). Se compararon con una cohorte de 31 gestantes sin trombopenia. Se analizaron las muestras de sangre venosa total (Vacutainer con EDTAK2E (Becton Dickinson and Company, Plymouth, UK); hemograma completo con medición de plaquetas por método fluorescente (PLT-F, Sysmex XN20; Kobe, Japón). El marcaje de las plaquetas con oxazina objetiva la fracción madura e inmadura de las mismas (IPF%). Se recogieron las complicaciones hemorrágicas moderadas o graves que precisaron intervención médica o transfusión junto con descenso de la cifra de hemoglobina. Los datos fueron analizados con test Chi-cuadrado de Pearson, test exacto de Fisher y prueba de Mann-Whitney.

**Resultados:** La edad media de las dos cohortes de gestantes fue de 33 años [19-43]. La mediana de plaquetas en el momento del parto del grupo con trombocitopenia fue de 73 x 10<sup>9</sup>/l [69-91] e IPF del 11% [2,5-23,4]. Todas las gestantes presentaron una fase plasmática de la coagulación normal. La hemoglobina media del grupo de gestantes que presentaron sangrado fue de

95 gr/L [45-132] vs. 105 gr/L [86-136] en el grupo de gestantes que no presentaron sangrado ( $p = 0.07$ ).) Un 55% (17/31) presentaron sangrado clínicamente registrado como moderado-severo durante o en el post parto inmediato (< 5 horas). De estas, 14 tenían un IPF <10% y 3 IPF>10%. Todas las gestantes con un IPF < 10% presentaron sangrado clínicamente significativo independientemente de la cifra de plaquetas. Se compararon los resultados con un grupo control de gestantes no trombocitopénicas, valorando el IPF%, siendo globalmente > 10% y sin ninguna complicación hemorrágica observada. Las gestantes con trombocitopenia registradas con IPF <10% (14) tienen mayor riesgo de sangrado en comparación con las gestantes con IPF >10% (Fisher 12,31  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** En nuestro estudio los resultados sugieren que el nivel de IPF puede ser un buen predictor del riesgo de sangrado en gestantes con trombocitopenia. Pese a precisar un mayor número de gestantes estudiadas, se podría valorar incluir el IPF de forma rutinaria en las analíticas de control durante la gestación y así poder estratificar las gestantes por riesgo de sangrado.

#### PC-419 Descripción de las características de los pacientes diagnosticados de trombocitopenia inmune primaria. Análisis de los costes derivados del manejo de estos pacientes

Arquero Portero T.<sup>1</sup>, Izquierdo Delgado C.<sup>2</sup>, Ladrón de Guevara Sáiz A.<sup>2</sup>, Llamas Sillero M. P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>2</sup>Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

**Introducción:** En la PTI, tanto la forma de presentación como las necesidades de tratamiento son muy heterogéneas. A menudo infraestimados, el gasto asociado puede ser elevado. El objetivo del trabajo es evaluar los costes del manejo de estos pacientes.

**Métodos:** Se incluyeron retrospectivamente 64 pacientes > 18 años con seguimiento > 12 meses. Para el análisis de costes se excluyeron los no tratados y las pérdidas de seguimiento (45). Los gastos fueron estimados desde el momento de inicio de tratamiento en base al número de consultas, visitas Urgencias, días ingreso, uso de inmunoglobulinas (Igs) y esplenectomía. Se diferenciaron 3 cohortes: (1) no ingreso, (2) ingreso sin Igs y (3) ingreso+Igs. Los precios se expresan en euros (2017) según tasas de nuestro centro (Tabla 1).

**Resultados:** Un 75% fueron mujeres, con una mediana de edad de 42,5 años, sin apreciarse diferencias en la edad al diagnóstico en función del sexo. Al diagnóstico, la mediana de plaquetas fue  $24 \times 10^9/L$ . Un 48,4% (31) debutó con trombopenia grave (<  $30 \times 10^9/L$ ), mientras que un 34,4% presentó cifras  $50-100 \times 10^9/L$ . Un 32,8% (21) se diagnosticó casualmente, presentando sólo un 21,9% sangrado grave. Un 69,4% (34) precisó tratamiento al momento del diagnóstico, siendo en el resto la mediana de tiempo hasta su comienzo de

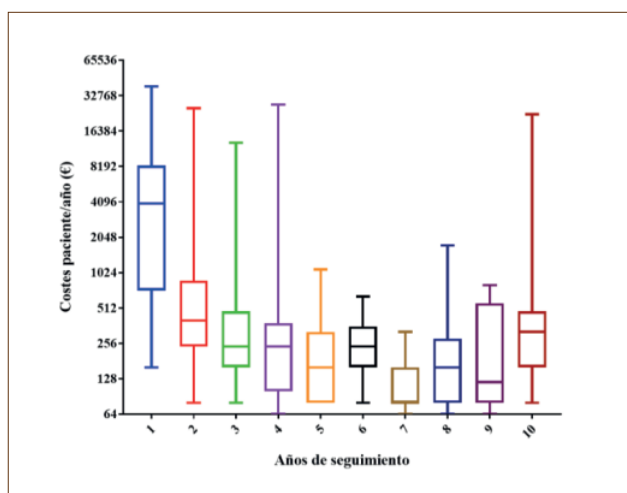
**Tabla 1. Características basales de los pacientes, recuento plaquetario y clínica hemorrágica al diagnóstico**

Número total de pacientes	n = 64
<b>Sexo</b>	
Varones	25% (16)
Mujeres	75% (48)
Gestantes	10,4% (5)
<b>Edad</b>	
< 18 años	6,25% (4)
18-65 años	68,75% (44)
> 65 años	25% (16)
<b>Comorbilidades</b>	
Hipertensión arterial	28,1% (18)
Diabetes mellitus	9,4% (6)
Enfermedades gastrointestinales	4,7% (3)
Enfermedades autoinmunes	7,8% (5)
Neoplasias, quimioterapia o radioterapia previas	15,6% (10)
Osteoporosis	7,8% (5)
<b>Tratamientos concomitantes</b>	
Antiagregación	4,7% (3)
Anticoagulación	3,1% (2)
Inmunosupresión	1,6% (1)
No comorbilidades ni tratamientos concomitantes	23,4% (15)
<b>Niveles de plaquetas al diagnóstico</b>	
< $30 \times 10^9/L$	48,4% (31)
$30-50 \times 10^9/L$	9,4% (6)
$50-100 \times 10^9/L$	34,4% (22)
<b>Gravedad de la hemorragia al diagnóstico</b>	
No sangrado o sangrado leve (0-1)	50% (32)
Sangrado moderado (2-3)	23,4% (15)
Sangrado grave (4)	21,9% (14)

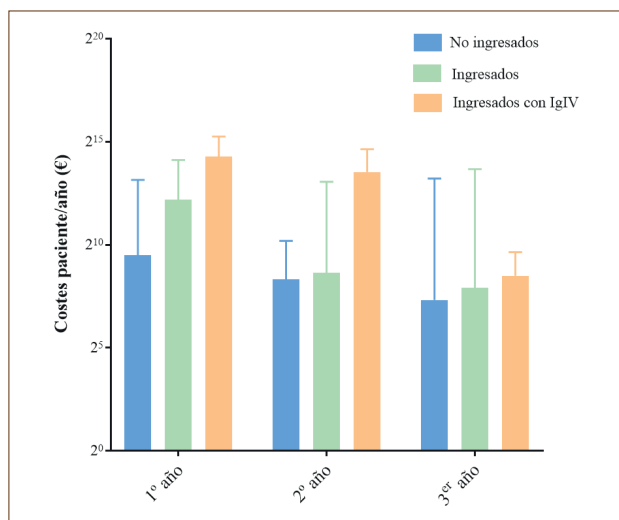


59 semanas (3,93-206,14). De los pacientes tratados, la mediana de seguimiento desde el inicio de la 1ª línea fue de 49,6 meses (28,8-84,4). De la mayoría (54,7%; n=35) se disponía de datos de seguimiento entre 1-5 años. Sólo de 14 (21,9%) de >10. El primer año de tratamiento los costes calculados se situaban alrededor de 3954€ por paciente (720-8312,5), con un descenso de la mediana <1000€ en los años posteriores (Figura 1). A pesar de que el número de pacientes en seguimiento a partir del 5º año descendió, parece detectarse una tendencia a la confluencia de los costes a partir del 3er año de seguimiento. Hasta 28 pacientes de los 45 analizados (62,2%) requirieron ingreso. De estos, 8 (28,6%) precisaron además Igs. La mediana de costes por paciente durante el 1er año para las diferentes cohortes fue de 720€ (480-785), 4.634€ (3263-7689) y 20.036€ (12115,5-27685,5) respectivamente. Mientras que para el tercero fueron de 160 (160-425), 240 (180-320) y 360 (200-560). Los pacientes que sobrepasan la media a partir del segundo año se deben a ingresos prolongados, nueva necesidad de Igs o esplenectomía. En general, la mayor parte de los costes se limita al primer año de tratamiento, siendo significativas las diferencias (p<0,05) entre las cohortes. Durante el segundo año sólo se encontraron diferencias significativas entre las cohortes 1 y 3 (debidas al uso de Igs). Para el tercer año no se pudieron establecer diferencias significativas (Figura 2).

**Conclusiones:** Casi la mitad de los pacientes presentaba trombopenia grave al diagnóstico. Si bien este no parece ser un factor determinante en la presencia de hemorragia, ya que la presentación clínica en estos pacientes fue altamente heterogénea. La diferencia de gastos entre las cohortes parece limitarse a los 2 primeros años de seguimiento y se deben a la necesidad o no de hospitalización e IgV. Los gastos derivados del manejo pueden ser un motivo de decisión de cambio de línea de tratamiento a otra más coste-efectiva.



**Figura 1.** Costes anuales del manejo de los pacientes con ITP (los valores se reflejan utilizando la mediana, el rango intercuartílico, y los valores máximo y mínimo. El eje Y está representado en escala logarítmica).



**Figura 2.** Diferencias en los costes por año de seguimiento durante los tres primeros años entre las tres cohortes de pacientes (los valores se reflejan utilizando la mediana y los valores máximo y mínimo. El eje Y está representado en escala logarítmica).

### PC-420 ¿Se puede predecir la respuesta a agonistas del receptor de la trombopoyetina por el estudio de la función plaquetaria?

Reguera Ortega J. L., Justo Sanz R., de Soto Álvarez T., Sánchez Vadillo I., Monzón Manzano E., Rivas Pollmar I., Martín Salces M., Butta N., Álvarez Román M. T., Jiménez Yuste V.

Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Objetivo:** Ambos agonistas para el receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) son fármacos seguros y efectivos como tratamiento de segunda línea para la trombocitopenia inmune primaria. Muchos pacientes realizan el cambio de un agonista a otro por efectos adversos, forma de administración o ausencia de respuesta con el primero de ellos. No hay evidencia de que exista resistencia cruzada entre ambos pese a que actúan sobre el mismo receptor. Hasta el momento no existen estudios publicados sobre la posibilidad de correlacionar la respuesta a un AR-TPO según estudios de función plaquetaria.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo desde enero de 2011 a diciembre de 2016 de 16 pacientes del Hospital Universitario la Paz que han cambiado de un agonista a otro. Se analizaron las características basales de los pacientes, los tratamientos previos recibidos, los efectos adversos que se presentaron con cada agonista, la dosis máxima y media utilizada, la respuesta alcanzada y la necesidad de tratamientos concomitantes. En ocho pacientes se estudió por citometría de flujo la función plaquetaria durante el período de tratamiento con cada uno de los agonistas (Tabla I).

**Resultados:** La mediana de edad al inicio del tratamiento con el 1º AR-TPO fue de 54 años (rango, 24-80). Todos eran refractarios a corticoides, 5 a rituximab y 3 de ellos a azatioprina y no mantuvieron respuesta tras esplenectomía. La mediana de tiempo de tratamiento con el 1º agonista fue de 12 meses y con

el 2º de 28 meses. La mediana de dosis con eltrombopag fue de 75 mg/día y con romiplostim 8 µg/kg. 11/16 alcanzaron respuesta con el primer agonista y 14/16 con el segundo agonista. El motivo del cambio de tratamiento fue el siguiente: 1 paciente por tromboembolismo pulmonar, 3 pacientes por toxicidad hepática y 12 por ausencia o pérdida de respuesta al primer agonista. No se observaron eventos trombóticos con el segundo agonista. Con el primer AR-TPO, 7 de los pacientes presentaban una menor capacidad de activación plaquetaria que los controles sanos. Tras el cambio de agonista, sólo un paciente recuperó su capacidad de activación plaquetaria y la expresión de P-selectina (Figura 1) pudiendo indicar una disminución en la apoptosis tras el cambio de AR-TPO. En el resto prácticamente no se observaron cambios en los niveles de P-selectina. Asimismo, en la mayoría de los casos, los niveles de expresión del receptor de fibrinógeno, fueron similares a los de los controles (Figura 2). La apoptosis en las plaquetas de los pacientes tratados con ambos agonistas, determinada por la exposición en superficie de fosfatidilserina, fue mayor que en los controles.

**Conclusiones:**

- En pacientes que realizan switch por efectos adversos se consiguen las mismas tasas de respuesta.
- De forma global, tras realizar el switch, se consigue aumentar de forma más duradera la tasa de respuesta del 68% con el primer agonista hasta el 88% con el segundo agonista.
- No se han encontrado cambios a nivel de la función plaquetaria que nos hagan predecir mejor la respuesta a uno de ellos.

Trabajo financiado por FIS-FONDOS FEDER PI15/01457y CP14/00024).

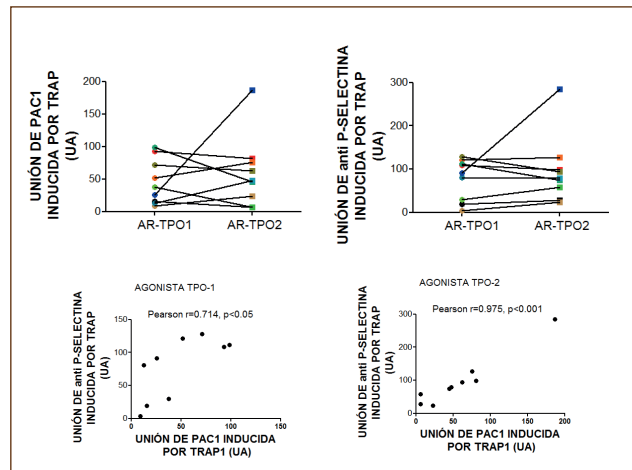


Figura 1

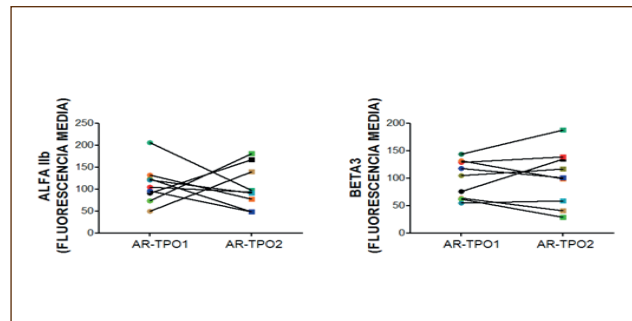


Figura 2

Tabla I. Características de los pacientes	
Variable	Total: n = 16
Género: Hombre/Mujer (n)	5/11
Edad inicio 1º AR-TPO (mediana)	54 años
Cifra plaquetas al inicio de tratamiento (media)	14000 x 109/l
Número de terapias previas (mediana: rango)	2 (1-5)
Esplenectomía previa (n)	3
Rituximab previo (n)	5
Meses con primer agonista (mediana)	12 meses
Meses con segundo agonista (mediana)	28 meses
Razón cambio agonista: efecto 2º-deseo paciente-pérdida/ausencia de respuesta	4-0-12
Respuesta parcial/completa/ninguna con 1º agonista	2/10/4
Respuesta parcial/completa/ninguna con 2º agonista	1/13/2

**PC-421 Aplicaciones de citometría de flujo en el estudio de la función plaquetaria**

Barreira R.<sup>1</sup>, Patricio D.<sup>1</sup>, Pinheiro J. R.<sup>1</sup>, Ferreira P.<sup>1</sup>, Oliveira A. C.<sup>2</sup>, Santos S. A.<sup>3</sup>, Paiva A.<sup>3</sup>, Sevivas T.<sup>1</sup>, Salvado R.<sup>1</sup>, Tomaz J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Sangre y Medicina Transfusional, <sup>2</sup>Servicio de Hematología Clínica y <sup>3</sup>Servicio de Patología Clínica + UGOF. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal

**Introducción:** El desarrollo de las técnicas de evaluación de la función plaquetar permitió una mejor elucidación de sus alteraciones genéticas (ECFP). Entre ellas, la Citometría de Flujo (CF), que aplicada a los estudios de la función plaquetar, puede obviar algunas limitaciones, propias de la técnica *gold standard*, agregometría de luz transmitida (ALT): por ejemplo, la baja sensibilidad para el diagnóstico de la *Storage Pool Diseases (SPD)*, necesidad de muestra copiosa y el análisis de muestras con trombocitopenia. Con la CF se pueden estudiar diferentes aspectos de la función plaquetar, incluido los marcadores de activación de los gránulos α y δ y aún, los cambios de conformación del complejo GPIIb-IIIa que permite la unión

del fibrinógeno, tras la respuesta a agonistas. La expresión de glicoproteínas de membrana (GP) en las plaquetas en reposo, es también importante: algunas *guidelines* sugieren el análisis, en principio de GP IIb, IIIa, Ib, IX, V, siguiéndose posteriormente del de las GP Ia, IIa, IV y VI. En este trabajo presentamos la experiencia de un Centro de Referencia en el estudio de la función plaquetar por CF en el último año.

**Métodos:** Muestras estudiadas: 41, separadas en dos grupos: 19 controles y 22 pacientes. Contador automático Horiba Pentra DX 120 para conteo de plaquetas y sus parámetros. Clitómetro, BD FACSCalibur™ para evaluar la expresión de GPIb (CD42b), GPIX (CD42a), GPV(CD42d), GPIIIa (CD61) y GPIa (CD49); el cambio conformacional del receptor GPIIb/IIIa (unión PAC-1) pos adición de TRAP y ADP 10; la expresión de CD62P (MFI) pos activación con ácido araquidónico (AA) 1mM, TRAP (5 y 25  $\mu$ M), ADP 5 $\mu$ M y epinefrina (EPI) 20  $\mu$ M; la expresión de CD63 (MFI) después de TRAP (5 and 25  $\mu$ M) y la incorporación de mepacrina y su liberación evaluada por MFI Basal / MFI Posterior a TRAP 30 $\mu$ M. El análisis estadístico fue realizado con Graph Pad Prism® 7, significancia para  $p$  value < 0.05.

**Resultados:** El objetivo del trabajo fue demostrar la utilidad de la CF en el diagnóstico de ECFP y establecer intervalos de referencia para los parámetros evaluados. Valores normales, grupo control: **Tabla I** para GP, *sites per cell*; **Tabla II** para unión

**Tabla I. Valores normales, grupo control para GP, sites per cell**

GP (sites per cell)	Media		Desviación estándar	Intervalo de referencia
GP Ib	32.39	±	10.63	21.76-43.02
GPIX	27.21	±	7.57	19.64-34.78
GPV	11.66	±	3.45	8.21-15.11
GPIIIa	43.33	±	11.88	31.45-55.21
GPIa	3.85	±	1.22	2.63-5.07

PAC-1 pos TRAP y ADP CD62P (MFI) activado por AA, TRAP 5  $\mu$ M y TRAP 25  $\mu$ M, ADP y EPI; expresión de CD63 (MFI) por activación con TRAP 5  $\mu$ M [26,1- 115] y TRAP 25  $\mu$ M [30,9-141,4]; Mepacrina (MFI Basal / MFI después TRAP. Se observó muy buena concordancia relativamente a su capacidad diagnóstica (Cohen  $k=0.832$ ). Las hipótesis diagnósticas confirmadas fueron: 1 Síndrome Bernard Soulier ( $n=1$ ), *Storage Pool disease* ( $n=8$ ) y Thrombastenia de Glanzmann ( $n=1$ ). **Conclusiones:** La CF se demostró útil, observándose mayor sensibilidad diagnóstica, cuando utilizamos los valores de referencia de la población estudiada

**Tabla II. Valores normales, grupo control para expresión de MFI, cambio conformacional del receptor GPIIb/IIIa (unión PAC-1) y la incorporación/liberación de mepacrina evaluada por MFI Basal / MFI**

MFI expresión	Media		Desviación estándar	Intervalo de referencia
CT basal	58.19	±	34.98	23.21-93.17
CT TRAP 6 (PAC-1)	105.7	±	49.29	56.41-154.99
CT ADP (PAC-1)	137.9	±	35.79	102.11-173.69
CT basal (CD 62P)	57.09	±	16.95	40.14-74.04
CT basal (CD 63)	42.99	±	19.53	23.46-62.52
CT (CD 62P) AA	57.03	±	16.13	40.9-73.16
CT (CD 62P) TRAP 5	133.3	±	58.73	74.57-192.03
CT (CD 62P) TRAP 25	223.6	±	37.89	185.71-261.49
CT CD 62P ADP	124.5	±	39.75	84.75-164.25
CT CD 62P EPI	75.99	±	28.97	47.02-104.96
CT CD63 TRAP 5	63.88	±	30.97	32.91-94.85
CT CD63 TRAP 25	85.53	±	42.59	42.94-128.12
Mepacrine CT ratio absorción/liberación	2.159	±	0.479	1.68-2.63

## PC-422 Eficacia y seguridad de los análogos del receptor de trombopoyetina en pacientes con trombopenia inmune. Experiencia en un hospital de tercer nivel

Landete E.<sup>1</sup>, Domingo A.<sup>1</sup>, Pérez Rus G.<sup>1</sup>, Rodríguez-Huerta A.M.<sup>1</sup>, Pérez-Corral A. M.<sup>2</sup>, Anguita J.<sup>2</sup>, Pascual C.<sup>2</sup>, Díez-Martín J.L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Introducción:** Los análogos del receptor de trombopoyetina (ART), Romiplostim y Eltrombopag, son tratamientos consolidados en el manejo de la trombopenia inmune crónica desde su aprobación en España en 2009 y 2010, respectivamente. Su eficacia ha sido ampliamente demostrada en la literatura, incluyendo estudios multicéntricos nacionales. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la experiencia acumulada con ambos fármacos, en términos de eficacia y seguridad, en un único centro.

**Material y métodos:** Se analizaron retrospectivamente un total de 79 tratamientos (27 Romiplostim (34%); 52 Eltrombopag (66%)) en un total de 57 pacientes con trombopenia inmune entre 2009 y abril de 2017. Se excluyeron del análisis 9 casos (7 Romiplostim; 2 Eltrombopag) por duración del tratamiento inferior a un mes. Las características basales de la población se muestran

en la **tabla I**. Se aplicaron los criterios consenso (Rodeghiero *et al.*, 2009), para evaluar la efectividad del tratamiento, considerando “Respuesta” (R) y “Respuesta Completa” (RC) como recuentos iguales o superiores a  $30 \times 10^9/L$  y  $100 \times 10^9/L$  plaquetas, respectivamente, en ausencia de sangrado. Todos los datos se obtuvieron del registro informático del centro. En el análisis descriptivo se utilizaron mediana, rangos intercuartílicos (RIQ) y porcentajes. Para analizar las diferencias entre los dos grupos de tratamientos se utilizó el test de Chi-Cuadrado para las variables categóricas y el test U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 19.0, considerándose significativa una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** El tratamiento con ART se inició tras una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 26 meses (RIQ, 5-154) -Romiplostim- y 58 meses (RIQ, 9,5-128) -Eltrombopag-, con una mediana de tratamientos previos de 4 (RIQ, 3-5) y 3 (RIQ, 2-4), respectivamente. El 92,4% (Romiplostim) y 84,6% (Eltrombopag), alcanzaron respuesta (RC+R), con una mediana de tiempo hasta la misma de 12 días (7-16) y 12,5 días

(RIQ, 7-18,5), respectivamente. No se encontraron en el análisis factores predictivos de no respuesta estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ). En 15 casos se realizó *switch* entre análogos, no objetivándose resistencias cruzadas. El 43 % de los casos precisó tratamientos coadyuvantes en algún momento del curso de la enfermedad. El 4% (Romiplostim) y el 13% (Eltrombopag) discontinuó tratamiento con respuesta mantenida. El 18% (Romiplostim) y el 17 % (Eltrombopag) presentó efectos adversos leves (**Tabla II**), no registrándose ninguno grave. Tuvieron lugar 7 episodios de trombosis arterial (5 Eltrombopag, 2 Romiplostim) en pacientes con historia previa de trombosis y múltiples comorbilidades.

**Conclusión:** En nuestra experiencia, Romiplostim y Eltrombopag son ambos fármacos muy eficaces y seguros en el tratamiento de la trombopenia inmune, resultados concordantes con la literatura publicada. Aunque en bajo porcentaje, la discontinuación del tratamiento con respuesta mantenida posterior es posible, debiéndose realizar más estudios para perfilar qué tipo de pacientes podrían beneficiarse de la misma.

**Tabla I. Características de la población y resultados de los tratamientos**

Total pacientes: 57 (31 mujeres; 26 hombres)			
Total tratamientos: 79			
Análogo del receptor de trombopoyetina	Romiplostim	Eltrombopag	p
Número de tratamientos n	27	52	
Etiología de la trombopenia n (%)			0,4
• Trombopenia inmune primaria	18 (66,7)	33 (63,4)	
• Trombopenia inmune secundaria	9 (33,3)	16 (30,8)	
• Otros:	0 (0)	3 (5,8)	
Plaquetas al diagnóstico ( $\times 10^9/L$ ) Mediana (RIQ)	7 (4-35,5)	14 (5,5-46)	0,3
Índice de comorbilidad de Charlson Mediana (RIQ)	2 (1-6)	2 (0-4)	0,3
FRCV (%)	74	59	0,1
Nº tratamientos previos Mediana (RIQ)	4 (3-5)	3 (2-4)	0,06
Esplenectomía previa n (%)	8 (29)	10 (19)	0,3
Nº hemorragias en el año previo al ART Mediana (RIQ)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,9
Edad al inicio del análogo (años) Mediana (RIQ)	71 (59-80)	59 (43-77)	0,07
Tiempo desde el diagnóstico (meses) Mediana (RIQ)	26 (5-154)	58 (9,5-128)	0,6
Plaquetas previas al análogo ( $\times 10^9/L$ ) Mediana (RIQ)	22,5 (9,5-41,5)	26 (12,5-38)	0,7
Tiempo hasta respuesta (días) Mediana (RIQ)	12 (7-16)	12,5 (7-18,5)	0,7
Plaquetas en la respuesta ( $\times 10^9/L$ ) Mediana (RIQ)	132 (78-195)	135 (105-175)	0,8
Respuesta n (%)			0,5
• NR	2 (7,4)	8 (15,4)	
• R	4 (14,8)	6 (11,5)	
• RC	21 (77,8)	38 (73,1)	

(Continúa en la página siguiente)

**Tabla I (Cont.). Características de la población y resultados de los tratamientos**

Total pacientes: 57 (31 mujeres; 26 hombres)			
Total tratamientos: 79			
<b>Switch n</b>			
• Eltrombopag a Romiplostim (n)		10	
• Romiplostim a Eltrombopag (n)	5		
<b>Número de coadyuvantes Mediana (RIQ)</b>	1 (0-2)	0 (0-1)	0,3
<b>Nº de rescates (Gc y/o Ig's) Mediana (RIQ)</b>	1 (0-2)	0 (0-1)	0,1
<b>Duración tratamiento (meses) Mediana (RIQ)</b>	18 (9,5-34)	10,5 (2-37)	0,1
<b>Hemorragias durante el tratamiento Mediana (RIQ)</b>	1 (0-2)	0 (0-1)	0,4
<b>Efectos secundarios n (%)</b>	9 (18)	5 (17)	0,9

(RIQ): rango intercuartílico. GC: glucocorticoides. Ig's: Inmunoglobulinas. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. RC (Respuesta completa): recuento plaquetario  $\geq 100 \times 10^9/L$  en ausencia de sangrado. R (Respuesta): recuento plaquetario  $\geq 30 \times 10^9/L$  y al menos dos veces el recuento basal, en ausencia de sangrado. NR (No Respuesta): recuento plaquetario  $< 30 \times 10^9/L$  o menor de dos veces el recuento plaquetario basal o clínica hemorrágica.

**Tabla II. Efectos adversos de los ART**

ART	Tratamientos (n)	
	Romiplostim	Eltrombopag
Número de tratamientos	27	52
Ningún efecto secundario	22	43
Cefalea	2	3
Dispepsia	1	2
Infección respiratoria		2
Conjuntivitis		2
Elevación GGT y FA	2	
Hipertransaminasemia	2	3
Alteración visión	1	
Prurito	1	

### PC-423 Eltrombopag en el manejo del paciente quirúrgico con trombopenia inmune. Experiencia en un hospital de tercer nivel

Landete E.<sup>1</sup>, Domingo A.<sup>1</sup>, Pérez Rus G.<sup>1</sup>, Rodríguez-Huerta A.M.<sup>1</sup>, Pérez-Corral A. M.<sup>2</sup>, Anguita J.<sup>2</sup>, Pascual C.<sup>2</sup>, Díez-Martín J.L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. <sup>2</sup>Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Introducción:** Eltrombopag es un análogo oral no peptídico del receptor de trombopoyetina de eficacia demostrada en el tratamiento de la trombopenia inmune crónica. Recientemente se

han propuesto nuevas aplicaciones de Eltrombopag con escasa evidencia en la literatura, una de ellas su uso como terapia puente a la cirugía en pacientes con trombopenia inmune. El objetivo de este estudio fue analizar su efectividad en el manejo perioperatorio de pacientes con trombopenia inmune sometidos a procedimientos intervencionistas de moderado/alto riesgo hemorrágico en un único centro.

**Materiales y método:** Se analizaron retrospectivamente un total de 10 intervenciones en 8 pacientes con trombopenia inmune entre enero de 2012 y abril de 2017. La mediana de la dosis de inicio de Eltrombopag fue de 25 mg/día (rango, 25-50 mg). Las características basales de la población y de los procedimientos se recogen en la [tabla I](#). Los datos se obtuvieron del registro informático del centro. Se utilizaron mediana, rangos y porcentajes para el análisis descriptivo.

**Resultados:** La mediana de edad de la cohorte (7 hombres; 3 mujeres) fue 52 años (48-59). Únicamente 3 pacientes recibían tratamiento crónico previo. La mediana de plaquetas al inicio de Eltrombopag fue  $31 \times 10^9/L$  ( $28-60,5 \times 10^9/L$ ). Todos los casos incrementaron los recuentos en una mediana de tiempo de 12 días (7-14), con una mediana de plaquetas pre-intervención de  $116 \times 10^9/L$  ( $104-126 \times 10^9/L$ ). Ningún procedimiento se canceló debido a la trombopenia. Ningún caso precisó transfusión de plaquetas o medidas terapéuticas adicionales. No se registraron complicaciones hemorrágicas ni trombóticas. En todos los pacientes Eltrombopag se suspendió de forma gradual tras el procedimiento sin objetivarse efectos adversos. La mediana de duración total del tratamiento fue de 51 días (35-71).

**Conclusión:** En nuestra experiencia, Eltrombopag es un fármaco bien tolerado que produce un incremento rápido de los recuentos plaquetarios. Supone una opción terapéutica interesante en la preparación prequirúrgica ambulatoria del paciente con trombopenia inmune, incluyendo aquellos pacientes sin necesidad de tratamiento crónico. Su uso disminuye el riesgo hemorrágico perioperatorio secundario a la trombopenia y la necesidad de transfusión de plaquetas y de medidas terapéuticas clásicas como el uso de inmunoglobulinas.



**Tabla I. Características de la población y procedimientos**

Pacientes n (Nº procedimientos)	8 (10)
Hombres/Mujeres n (Nº procedimientos)	5 (7)/3(3)
Edad (años) Mediana (rango)	52 (48-59)
Índice de comorbilidad de Charlson Mediana (RIQ)	1 (1-2)
Etiología de la trombopenia n (Nº procedimientos)	
Trombopenia inmune primaria	4 (5)
Trombopenia inmune secundaria	3 (3)
Otros	1 (2)
Tiempo desde el diagnóstico (meses) Mediana (RIQ)	62 (34-120)
Número de terapias previas n	
Desconocido	1
0	2
1	1
2	3
≥3	1
Tratamiento concomitante n/total pacientes	3/8
Dosis máxima de Eltrombopag Mediana (RIQ)	37,5 (25-75)
Respuesta al tratamiento: n (Nº procedimientos)	
No respuesta (NR)	0 (0)
Respuesta (R)	1 (1)
Respuesta completa (RC)	7 (9)
Tiempo hasta respuesta (días) Mediana (RIQ)	12 (7-14)
Duración del tratamiento (días) Mediana (RIQ)	51 (35-71)
Intervenciones:	
• Anestesia radicular	2
• Esplenectomía	1
• Cirugía oftalmológica	2
• CPRE	1
• Cirugía ortopédica	1
• Cirugía ginecológica: histerectomía	1
• Cirugía General: hernia umbilical	1
• Cirugía General: ginecomastia	1
n: número de pacientes. RC: recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/L$ en ausencia de sangrado. R: recuento plaquetario $\geq 30 \times 10^9/L$ y al menos dos veces el recuento basal, en ausencia de sangrado. NR: recuento plaquetario $< 30 \times 10^9/L$ o menor de dos veces el recuento plaquetario basal o clínica hemorrágica. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	

## Plaquetas/biología muscular

### PC-424 Microangiopatía trombótica precipitada por pancreatitis aguda. Experiencia de tres casos diagnosticados en un único centro

Esteban Figuerola A.<sup>1</sup>, Escoda Teigell L.<sup>1</sup>, García Arroba J.<sup>2</sup>, Vallansot R.<sup>1</sup>, Talarn Forcadell C.<sup>1</sup>, Do Nascimento J.<sup>1</sup>, Aguinaco Culebras R.<sup>1</sup>, Giménez Pérez T.<sup>1</sup>, Araguás Arasanz C.<sup>1</sup>, Cervera Calvo M.<sup>1</sup>, Vicent Castelló A.<sup>1</sup>, Martínez Roca A.<sup>1</sup>, Solà Fernández M.<sup>1</sup>, Ramiro Infante L.<sup>2</sup>, Jorba Martín R. M.<sup>3</sup>, Martínez-Vea A.<sup>4</sup>, Bodí Saera A.<sup>5</sup>, Sarrà Escarré J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. ICO Tarragona. Tarragona. <sup>2</sup>Banco de Sangre y Tejidos, <sup>3</sup>Servicio de Cirugía General y Digestiva, <sup>4</sup>Servicio de Nefrología y <sup>5</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Juan XXIII. Tarragona

**Introducción:** Las microangiopatías trombóticas (MAT) son trastornos trombóticos caracterizados por anemia hemolítica y trombocitopenia. La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), es idiopática y se asocia a anticuerpos contra el enzima ADAMTS13, responsable de la escisión de multímeros de alto peso molecular (MAPM) del factor von Willebrand. El déficit de dicho enzima favorece la presencia de MAPM que precipitan la formación de trombos de plaquetas y obstruyen la microcirculación de órganos vitales. Asimismo, existen casos de MAT secundaria a neoplasias, hipertensión maligna o enfermedades autoinmunes, donde la determinación de ADAMTS13 suele ser normal. La pancreatitis aguda (PA) puede ser una consecuencia de las MAT, pero la MAT secundaria a PA es rara. El objetivo de este artículo es caracterizar retrospectivamente los casos de MAT secundaria a PA diagnosticados entre 1999 y 2017 en nuestro centro.

#### Casos clínicos:

**Caso clínico 1:** varón de 45 años, fumador y ex enol severo con antecedentes de PA el año previo. Acude por cuadro abdominal. Se detecta leucocitosis, elevación de PCR, amilasa y leve insuficiencia renal. Se confirma PA por TAC. A los 3 días de ingreso se objetiva anemia hemolítica con bilirrubina 10 mg/dL, plaquetopenia e insuficiencia renal oligúrica. Se inicia hemodiálisis y un total de 6 recambios plasmáticos (RP) junto a corticoterapia a dosis de 1 mg/kg/día con normalización clínico-analítica.

**Caso clínico 2:** varón de 30 años, fumador y enol moderado con antecedentes de PA 4 años antes. Acude por dolor abdominal y náuseas con leucocitosis, elevación de PCR y amilasa. Se diagnóstica de PA alitiásica por ecografía. A los 4 días debuta con anemia hemolítica y plaquetopenia, Coombs directo negativo con presencia de esquistocitos, sin afectación renal. Se inicia corticoterapia (1 mg/kg/día) y RP (1) con resolución del cuadro.

**Caso clínico 3:** varón de 18 años con antecedentes de crisis comiciales en tratamiento con valproato. Ingresó con clínica de PA pero no se pudo confirmar por ecografía abdominal. Al 3er día de ingreso se objetiva plaquetopenia junto con anemia hemolítica Coombs directo negativa y presencia de 53/1000 esquistocitos. Se pauta corticoterapia (1 mg/kg/día) y se realizan un total de 12 RP.

El paciente presentó una reacción alérgica con broncoespasmo secundaria al plasma que obligó a realizar los últimos 6 recambios con albúmina.

**Discusión:** El corto intervalo entre el diagnóstico de PA y MAT (3 días) apoya la asociación entre ambas entidades. La hipótesis más aceptada aboga por el daño endotelial secundario a la liberación de enzimas inflamatorias en el contexto de PA. Asimismo

mo éstos producirían un aumento de MAPM menos susceptibles de ser escindidos por ADAMTS13, no objetivándose déficit de ADAMTS13 ni presencia de inhibidor. Se observa característicamente en estos pacientes una mejoría de las cifras de amilasa cuando aparece la MAT. Revisiones recientes apuntan a la eficacia del RP (media de 10) y el buen pronóstico general en estos casos, sin tendencia a la recaída posterior.

**Tabla I. Valores analíticos correspondientes a los 3 casos en el momento del diagnóstico de PA y posteriormente en el diagnóstico de MAT**

	Al diagnóstico de pancreatitis							Al diagnóstico de MAT						
	Edad	Días hasta MAT	Hb g/dL	Plaq. X109	Creat. mg/dL	LDH U/L	Amilasa mg/dL	Hb g/dL	Plaq. X109	Creat. mg/dL	LDH U/L	Amilasa mg/dL	Actividad ADAMTS13	Inhibidor ADAMTS13
<b>Caso 1</b>	45	3	17.7	131	2.58	NV	850	7.7	35	8.2	4114	279	57%	No
<b>Caso 2</b>	30	4	17.2	232	1.26	NV	3114	8.1	45	1	1853	148	93%	No
<b>Caso 3</b>	18	3	13.5	135	0.86	286	980	8.8	4	1.6	4793	295	92%	No

Se observa una mejora de los valores de amilasa a los 3 días del diagnóstico, coincidiendo con la aparición de MAT (Hb: hemoglobina; plaq: plaquetas; creat: creatinina; LDH: lactato deshidrogenasa; NV: no valorable).

### PC-425 Trombopenia tras implante valvular aórtico transcáteter (TAVI): incidencia e impacto en la aparición de complicaciones. Experiencia en un solo centro

Martí Sáez E.<sup>1</sup>, Morello González D.<sup>1</sup>, Remigia Pellicer M. J.<sup>1</sup>, García Blas S.<sup>2</sup>, Amat Martínez P.<sup>1</sup>, Sánchez Salinas M. A.<sup>1</sup>, Pérez Martínez A.<sup>1</sup>, Solano Vercet C.<sup>1</sup>, Sanchís Fores J.<sup>2</sup>, Navarro Cubells B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y <sup>2</sup>Unidad de Hemodinámica. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

**Introducción:** El implante valvular aórtico transcáteter (*transcatheter aortic valve implantation*: TAVI) se ha convertido en el tratamiento de elección para los pacientes con estenosis aórtica grave considerados inoperables. Tras el recambio valvular aórtico quirúrgico puede aparecer trombopenia, que se atribuye generalmente al consumo de plaquetas en el circuito de circulación extracorpórea, pero también se ha descrito aparición de trombopenia en los pacientes sometidos a TAVI. Este fenómeno se ha asociado en algunos trabajos a una mayor morbimortalidad. El objetivo del presente trabajo fue analizar la incidencia de trombopenia en pacientes sometidos a TAVI y valorar si su aparición influye en el pronóstico a corto plazo de estos pacientes.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica transcáteter en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes sometidos a este tipo de intervención en nuestro centro. Según protocolo, los pacientes recibían durante el procedimiento un bolus de heparina sódica de 100 UI/kg y tras la intervención

doble antiagregación con ácido acetil salicílico y clopidogrel, excepto en aquellos que por otro motivo debían recibir anticoagulación oral. Se evaluó la cifra de plaquetas periprocedimiento y la aparición de complicaciones en los 30 primeros días tras la TAVI.

**Resultados:** Se analizaron un total de 66 pacientes, todos ellos con estenosis aórtica sintomática no candidatos a cirugía por edad o comorbilidades. La edad media era de  $85 \pm 3$  años. La media de plaquetas pre-TAVI era de  $201 \pm 60 \times 10^9/l$  y la cifra de plaquetas nadir fue de  $125 \pm 58 \times 10^9/l$ . La mediana de días para alcanzar el nadir fue 1 (1-5) día. De todos los pacientes, 46 (70%) presentaron un descenso en la cifra de plaquetas de 25% o más y en 16 (24%) la cifra de plaquetas cayó más del 50%. En 21 (33.3%) pacientes apareció trombopenia  $< 100 \times 10^9/l$ , que fue severa ( $< 50 \times 10^9/l$ ) en 6 (9.1%) pacientes. En 4 (6.1%) casos se realizó determinación de anticuerpos antiPF4-heparina, que fueron positivos en dos de ellos, aunque sólo en una paciente se valoraron como clínicamente relevantes. Cinco (7.8%) pacientes presentaron hemorragia mayor definida por la *Valve Academic Research Consortium* (VARC) en los 30 primeros días tras la intervención. La presencia de trombopenia no se relacionó con una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas. Sólo hubo una complicación trombótica (embolia pulmonar), que coincidió con una paciente con trombopenia severa con AC antiPF4 heparina positivos y diagnóstico de trombopenia inducida por heparina (TIH). La tasa de reingreso en estos pacientes fue del 12.1% y la mortalidad a los 30 días y al año de 12.1 y 15.2% respectivamente. Ni la mortalidad ni la tasa de reingreso fue superior en los pacientes que desarrollaron trombopenia.

**Conclusiones:** La trombocitopenia es un fenómeno relativamente frecuente (31%) en pacientes sometidos a TAVI, aunque sus causas no están claras. Generalmente es moderada y transito-

ria y no se asocia con complicaciones ni secuelas posteriores. En nuestro trabajo la aparición de trombopenia moderada o severa post-TAVI no se relacionó con una peor evolución clínica.

## Diátesis hemorrágica

### PC-426 Enfermedad de von Willebrand adquirida y angiodisplasia intestinal

Serrano Martínez A.<sup>1</sup>, García-Alcalá Hernández M.<sup>1</sup>, Martínez Hellín Á.<sup>1</sup>, Palacios Torres C.<sup>1</sup>, Gómez Catalán I.<sup>1</sup>, Picó Rico L.<sup>2</sup>, Mora Lucas C.<sup>1</sup>, García Fernández F. J.<sup>1</sup>, Da Silva Cabañero B.<sup>1</sup>, Varo Castro M. J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Albacete. Albacete. <sup>2</sup>Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

**Introducción:** La enfermedad de Von Willebrand adquirida es un trastorno hemostático habitualmente secundario a otros procesos, tales como enfermedades cardiovasculares, síndromes mieloproliferativos, linfoproliferativos y procesos autoinmunes. Su prevalencia no es del todo conocida. El factor von Willebrand (FvW), además de intervenir en la agregación plaquetaria, tiene papel en la angiogénesis por lo que su déficit puede asociarse al desarrollo de malformaciones vasculares (angiodisplasia) entre otros, a nivel gastrointestinal.

**Caso clínico:** Paciente de 74 años que ingresó en 2004 para estudio de hemorragia digestiva alta (HDA). Analíticamente destacaba un TTPa de 40", PFA100 COL/EPI y col ADP > 300", FVIII 81UI/dL, FvW Ag 20UI/dL, FvW-R:Co < 5%, FvW CBA 9UI/dL y ausencia de multímeros de alto y medio peso molecular. Se diagnosticó de enfermedad de Von Willebrand adquirida secundaria a gammapatía biclonal IgM-Kappa e IgG-Lambda. En ese momento fue tratado con Haemate-P, corticoides, azatioprina y rituximab con respuesta transitoria. En 2006, reingresa por HDA y se detecta angiodisplasia en yeyuno proximal por enteroscopia. Se practicó electrocoagulación de la zona y se trató con antifibrinolíticos, dexametasona, rituximab y talidomida durante 3 meses, con escaso éxito. A partir de ese momento, precisó varios ingresos recibiendo repetidamente tratamiento con medidas locales además de, estrógenos y Fhandi, además de transfusión de concentrados de hemáties con buena octeótrido respuesta clínica. Al alta mantuvo valores de FvW-R:Co en torno a 20-25% y FVIII 30-35 UI/dL. Último ingreso a finales 2016, en ese momento con FvW-R:Co 22.4% y FVIII 57%, durante el cual, se apreció descenso del pico IgM y se decidió administrar inmunoglobulinas a altas dosis 1g/kg/10 días (4 dosis) con buena respuesta clínica, manteniendo posteriormente FvW-R:Co por encima de 30% y FVIII > 40UI/dL. Desde el alta las dosis de inmunoglobulinas se administran cada 30-40 días, sin nuevos episodios de hemorragia hasta el momento.

**Discusión:** La asociación entre enfermedad de von Willebrand y malformaciones vasculares se ha descrito tanto en casos congénitos como adquiridos, característicamente en aquellos pacientes con ausencia de multímeros de alto peso molecular. El tratamiento se basa en la administración de antifibrinolíticos y el aumento de

los valores plasmáticos del FvW con desmopresina y/o concentrados de FvW. En casos asociados a gammapatía monoclonal IgG puede ser útil en caso de hemorragia grave o riesgo hemorrágico recurrente la administración de inmunoglobulinas a altas dosis. En los casos en los que se advierte una causa local, debe considerarse la asociación a fármacos antiangiogénicos (tratamiento hormonal, talidomida, octeótrido), siendo los resultados muy variables. Además, siempre que sea posible habrá que tratar la enfermedad de base.

**Conclusiones:** El sangrado gastrointestinal en la enfermedad de von Willebrand adquirida puede deberse a proliferación vascular anormal favorecida por el déficit de este factor. En este grupo de pacientes, el control de la hemorragia es un reto, con una respuesta variable a los distintos tratamientos disponibles.

### PC-427 Enfermedad de von Willebrand adquirida: experiencia en un centro

Kestler González K., García Díez M., Herruzo Delgado B., García-Donas Gabaldón G., Domínguez Velasco N., Montero Benítez J., Rodríguez Fernández A.

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

**Introducción:** La enfermedad de von Willebrand adquirida (EvWa) es una alteración del factor von Willebrand (FvW) con clínica hemorrágica (CH) en pacientes sin historia personal o familiar previa de sangrado. Es considerada una enfermedad rara y suelen estar asociada a otras patologías. La EvWa presenta síntesis del FvW normal, pero rápido aclaramiento de la proteína.

**Método:** Análisis retrospectivo descriptivo de los casos de EvWa en nuestro centro entre enero 2014 y enero 2017. Se registraron enfermedades asociadas, CH, estudio básico de coagulación (EBC), PFA-100, niveles de FvW antigénico (FvWag) y su actividad como cofactor de ristocetina (FvWCoRi).

**Resultados:** Se obtuvieron 4 pacientes con una media de edad de 66.5 años, de los cuales 2 (50%) tenían una Trombocitemia Esencial (TE), 1 caso (25%) de Enfermedad de Waldestrom (EW) y 1 caso (25%) es idiopático. Todos (100%) presentaron CH, siendo la razón de iniciar el estudio (Tabla I) y que describiremos a continuación.

**Caso clínico 1:** Diagnosticada de TE con elevada cifra de plaquetas, que cursó con epistaxis y gingivorragia. EBC normal, con tiempo de obturación COL-EPI y COL-ADP prolongado y disminución de FvWCoRi. Los episodios hemorrágicos y estudios de hemostasia se normalizaron al controlar la enfermedad de base.

**Caso clínico 2:** Remitida por equimosis y sangrado de mucosa oral, sin patología de interés asociada. En EBC presenta TTPa de 48.8seg, con disminución Factor VIII, disminución de FvWag, FvWCoRi y PFA-100 prolongado. Test con desmopresina sin respuesta. Preciso tratamiento hemostático local.

**Caso clínico 3:** Diagnosticado de EW con estudio de hemostasia inicial sin alteraciones. A los 2 años del diagnóstico inicia con epistaxis, gingivorragia y hemorragia al colocar vía arterial requiriendo administración de FvW/FVIII (Haemate P). Presenta disminución de FvWCoRi con FvWag normal, PFA COL-ADP

levemente prolongado. En nuevo control al mes por persistencia de síntomas presenta, además prolongación TTPA. Test con desmopresina con respuesta.

**Caso clínico 4:** TE de reciente diagnóstico que al momento de realizar estudio de médula ósea se complica con un gran hematoma. El EBC, FvWag y FvWCoRi en rangos normales, con prolongación de PFA COL-ADP y PFA COL-EPI. No otra CH.

**Conclusiones:** La EvWa se presenta de forma subaguda, con clínica y analítica muy heterogénea, teniendo como razón inicial del estudio una sospecha clínica. Puede pasar desapercibida y podría estar infradiagnosticada. Se debe tener en cuenta las patologías de base que podría asociar una EvWa. Las opciones terapéuticas se centran en control de la enfermedad de base y soporte de CH desde medidas locales, hasta desmopresina y concentrados de factor.

Paciente	1	2	3	4
Diagnóstico de base	TE	Idiopático	EW	TE
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino
Edad	72 años	73 años	61 años	60 años
Clínica hemorrágica	Epistaxis, gingivorragia	Epistaxis, gingivorragia	Epistaxis, gingivorragia. Sangrado al colocar vía arterial requiriendo factores y transfusiones de concentrados de hematíes	Hematoma tras estudio de médula ósea
Cifra plaquetas	1.200.000	340.000	303.000	700.000
FVIII (50-150%)	94	28.4	76	100
PFA COL-ADP (62-104seg)	205	>300	123	127
PFA COL-EPI (75-145seg)	>300	>300	151	230
FvWag (60-150%)	64	5.43	72	70
FvWrs (60-150%)	45	13	56	61

### PC-428 Utilización del complejo protrombínico (Beriplex®) en la práctica clínica de nuestro centro: indicación y complicaciones

Díaz Santa J.<sup>1</sup>, Moret Puig C.<sup>1</sup>, Vila Currius M.<sup>2</sup>, Aguilar Barcons I.<sup>2</sup>, Bustins Tarrats A.<sup>1</sup>, Sagüés Serrano M.<sup>1</sup>, Aguilar Salmeron R.<sup>2</sup>, Coll Jordà R.<sup>1</sup>, González Montes Y.<sup>1</sup>, Cruz García D.<sup>1</sup>, Santos Carvajal N.<sup>1</sup>, Kelleher N.<sup>1</sup>, Tuset Andujar E.<sup>1</sup>, Blanco Benigno A.<sup>1</sup>, Llovera Guelque N.<sup>1</sup>, Roncero Vidal J. M.<sup>1</sup>, Mostacedo Marasovic S.<sup>1</sup>, Buch Vila J.<sup>1</sup>, Gallardo Giralt D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Dr. Josep Trueta de Girona. Institut Català d'Oncologia. Girona. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona

**Objetivo:** Evaluar la utilización del complejo protrombínico (CCP) (Beriplex®) como estrategia de reversión de la alteración de la coagulación ante la presencia de hemorragia activa, previa a una cirugía o procedimiento invasivo. Evaluación de las com-

plicaciones tromboticas derivadas de la administración del CCP.

**Materiales y métodos:** Se analizaron retrospectivamente los pacientes tratados con CCP entre julio y septiembre de 2016 en nuestro centro. Se evaluaron datos demográficos, clínicos y analíticos de los mismos, así como la indicación del fármaco de estudio según nuestro protocolo clínico. Además, se recogieron las complicaciones tromboticas presentadas durante el primer mes post-tratamiento.

**Resultados:** Durante el período de estudio 100 pacientes requirieron corrección urgente de la alteración de la coagulación con Beriplex®. La mediana de edad fue de 71 años (15-91) con un 45% de hombre y 55% mujeres. En el 72% de los casos la coagulopatía era secundaria al tratamiento antitrombótico (95% anticoagulación oral), 8% tenían antecedentes de hepatopatía aguda con coagulopatía asociada. En un 36% de los casos se indicó el CCP para revertir el efecto anticoagulante por un episodio hemorrágico (hemorragia del sistema nervioso central en 14 pacientes, hemorragia digestiva en 12 pacientes y en 10 pacientes otros tipos de sangrado). En

un 28% se administró previamente a un procedimiento invasivo y en un 22% antes de una intervención quirúrgica. El 14% restante recibió CCP por otras causas. Solo en un 10% de los casos revisados la indicación fue incorrecta por no cumplir criterios establecidos según nuestra guía terapéutica. Recibieron una dosis inferior a las recomendadas según protocolo 50 pacientes y no se pudo determinar el uso de dosis correcta por falta de datos en 20 pacientes. Así mismo se analizó los pacientes que recibieron CCP y que requerían tratamiento con vitamina k, observándose que en el 75% de los casos fue administrada. En el 60% de los pacientes no se realizó control analítico a los 30 minutos post-CCP. Todos los pacientes con dosis adecuada de CCP y control de INR a los 30 minutos presentaron una normalización del INR y no presentaron complicaciones hemorrágicas posteriores. Ningún paciente presentó complicaciones trombóticas al mes de uso del Beriplex®.

**Conclusiones:** La indicación más frecuente de CCP en nuestro centro es la reversión de la alteración de la coagulación por complicaciones hemorrágica debido al tratamiento anticoagulante. Encontramos un porcentaje alto de uso adecuado según las indicaciones de nuestro protocolo, pero en un gran porcentaje de casos las dosis administradas fueron inferiores a las recomendadas. No se registraron complicaciones hemorrágicas posteriores, ni complicaciones trombóticas al mes de tratamiento. Podemos concluir que el tratamiento con Beriplex® es seguro y eficaz pero existe un índice bajo de uso de dosis correcta y seguimiento analítico oportuno que genera limitaciones en el análisis. Por tanto, es importante reforzar la correcta indicación y la utilización de dosis adecuada en cada centro, así como estudios con mayor número de pacientes.

**PC-429 Tratamiento con ibrutinib y eventos hemorrágicos: experiencia en nuestro centro**

**Kestler González K., García Díez M., Domínguez Velasco N., García-Donas Gabaldón G., Herruzo Delgado B., Montero Benítez J., Rodríguez Fernández A.**

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

**Introducción:** Ibrutinib (IBT) es un inhibidor de TQB irreversible, con indicación en ciertas patologías linfoproliferativas. La tirosina quinasa de Bruton (TQB) es una proteína citoplasmática esencial la vía de señalización, importante en el desarrollo y proliferación de las células B. Se cree que la TQB está implicada en la activación plaquetar vía GPIb, GPVI y factor von Willebrand (FvW). Se ha observado un aumento de eventos hemorrágicos (EH) al estar en tratamiento con IBT, sobre todo grado 1-2.

**Método:** Se analizaron pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica en tratamiento con IBT desde diciembre 2015 a enero 2017 en nuestro centro, valorando función plaquetar por medio de PFA-100 (ADP y epinefrina), agregación plaquetar por multiplate con ADP y Acido Araquidónico (AA), niveles de FVIII, FvW antigénico y Co-Ristocetina, y se correlacionó con EH. Mediante la revisión de la historia clínica electrónica se recogió la aparición de EH durante el tratamiento.

**Resultados:** De los 6 pacientes en tratamiento con IBT, la media de edad fue 72 años (entre 62-86 años), 2/6 (33.3%) de ellos eran mujeres y 4/6 (66.7%) presentaron EH, con una mediana de tiempo de aparición de 1.5 meses (rango 1.5 a 12 meses) desde el inicio de tratamiento y hemorragias entre grado 1 y 4 (Tabla I). Al momento del análisis, 2 pacientes han sido éxitos por progresión de enfermedad. La tabla II muestra los estudios de hemostasia realizados mientras se encuentran en tratamiento con IBT, excepto el caso del paciente nº4, que había suspendido tratamiento 4 meses antes por EH grado 4 (hemoptisis masiva) evidenciándose persistencia de alteración de la hemostasia. La mediana de exposición al fármaco hasta la analítica fue 14 meses (rango 2-15). Observamos una leve disminución en todos los pacientes estudiados de FvW Ag y VW Co Ri, más acentuada en 1 paciente así como alteración del PFA y agregación plaquetaria con los agonistas utilizados. En el caso paciente sin tratamiento, persiste alterada la agregación por AA, aunque la ADP se ha corregido.

**Conclusiones:** Los EH son complicaciones conocidas en pacientes en tratamiento con IBT, con bases fisiológicas relacionados con disfunción plaquetaria ocasionada por efecto del fármaco demostrables por medio de estudios de laboratorio y con manifestaciones clínicas. En nuestro centro, la incidencia y gravedad de los EH es similar a lo descrito en la literatura. A pesar de no disponer

Paciente	1	2	3	4	5	6
¿Antiagregado?	Sí, por cardiopatía isquémica	Sí, por cardiopatía isquémica	No	No	No	No
¿Anticoagulado?	No	No	No	No	No	No
Tiempo a evento hemorrágico	1.5 meses	1.5 meses	No	12 meses	1.5 meses	No
Escala de Sangrado	2	1	0	4	2	0
Tipo evento Petequias, epistaxis...	Hematuria autolimitada	Equimosis	No	Hemoptisis masiva	Equimosis y gingivorragia	No



de estudios basales las alteraciones en la hemostasia primaria, podría esperarse alteraciones de forma precoz tras la exposición a

IBT. Sería interesante correlacionar la hemostasia previa al inicio de IBT, factores de riesgo y posteriores EH.

Paciente	1	2	3	4	5	6
Factor VIII (50-150%)	94,68	Éxito	97,27	152	84,88	Éxito
fVW Ag (60-150%)	45,2		58,8	48,7	46,9	
fVW CoRi (60-150%)	44,04		63,5	44,24	16,06	
PFA ADP (62-104 seg)	185		140	> 300	> 300	
PFA Epi (75-145 seg)	> 300		187	> 300	> 300	
fVW col	72		106	77,3	43,6	
PFA PY2 (<106 seg)	> 300		150	177	> 300	
Agregación plaquetar con ADP (57-113)	17		46	100	31	
Agregación plaquetar con AA (71-115)	4		12	38	46	

**PC-430 Enfermedad de von Willebrand adquirida en pacientes con dispositivos de asistencia ventricular de tercera generación**

**Bombín Canal C., González González A., Cebeira Moro M. J., Sayago I., Dobarro D., Varela L., Peñarrubia M.J.**

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

**Introducción:** La insuficiencia cardiaca (ICC) es una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo. A pesar de los avances farmacológicos, En situación avanzada las únicas terapias que han demostrado eficacia para aumentarla supervivencia son el trasplante cardiaco y los dispositivos de asistencia ventricular (VAD). Los dispositivos de 3ª generación de flujo continuo de bomba centrífuga la bomba levita en un campo magnético creado por dos imanes que producen un flujo continuo. Las principales son el HeartWare y el HeartMate III. La característica de estos dispositivos es el flujo continuo que produce aumento significativo de la fuerza de cizallamiento o *shear stress* a nivel sistémico. La hemorragia asociada al VAD está relacionada con la presencia de la enfermedad de von Willebrand adquirida. El Factor von Willebrand (FvW) circula como una serie de multímeros en plasma. En condiciones de altas fuerzas de cizallamiento o *shear stress* los multímeros de mayor peso molecular median la adhesión de plaquetas a través de la unión a colágeno y a plaquetas no activadas a través de la glicoproteína (GP) plaquetaria Ib-IX-V. El VWF al

ser sometido a las fuerzas de cizallamiento, como sucede con los VAD, sufre un cambio conformacional y se despliega, exponiendo sitios activos, como el puente peptídico en el dominio A2 para la proteólisis mediada por ADAMTS13.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo observacional de cinco pacientes portadores de asistencia ventricular de tercera generación tipo HeartWare con seguimiento en el Servicio de Cardiología de nuestro centro. La indicación para el implante del dispositivo fue como puente al trasplante cardiaco en cuatro pacientes y en un paciente en candidatura a trasplante. Los pacientes recibían pauta anticoagulante oral antivitaminas-K y pauta antiagregante que en cuatro de ellos era Adiro 300 más Clopidogrel 75 mg, mientras que un paciente precisó la retirada del tratamiento antiagregante por hematuria persistente.

**Resultados:** El estudio de agregación plaquetaria realizado con PFA-100 mostraba prolongación de ambas vías COL/EPI y COL/ADP en todos los pacientes. Los niveles de Antígeno Von Willebrand y el FVIII estaban elevados en todos ellos, objetivándose alteración del ratio AgvW/CoFvW, mientras que la actividad del CoFvW se hallaba disminuido solo en un paciente. La determinación de los multímeros del von Willebrand mostraba disminución de los multímeros de alto peso molecular. Ningún paciente presentó trombosis de la inserción del dispositivo. Un paciente presentó como complicación hemorrágica una hematuria persistente que precisó la retirada de la doble antiagregación en relación con probable cistitis rídica. No han presentado datos de hemorragia digestiva ni epistaxis en ningún paciente.

**Conclusiones:** En ciertos pacientes no candidatos a trasplante cardíaco el VAD es una terapia definitiva que aumenta la supervivencia siendo una opción de amplio requerimiento en los próximos años por lo que debemos conocer las repercusiones hemostáticas de estos dispositivos. El 100% de los pacientes con VAD desarrollaron un SVW con diferente comportamiento clínico hemorrágico. Consideramos importante conocer la fisiopatología de esta diátesis hemorrágica para evaluar la terapia adecuada a cada paciente.

### PC-431 Estudio de seguridad post-autorización (PASS) de FVIIIr porcino en pacientes con hemofilia adquirida A en Europa

Mingot Castellano M.E.<sup>1</sup>, Catarino C.<sup>2</sup>, Crea R.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Regional Universitaria de Málaga. Málaga. <sup>2</sup>Imunohemoterapia. Hospital de Santa María. Lérida. <sup>3</sup>Shire. Viena, Austria

**Introducción:** La hemofilia adquirida A (HAA) es un trastorno autoinmune raro caracterizado por el desarrollo de autoanticuerpos neutralizantes frente al FVIII circulante (FVIII). En la Unión Europea se ha registrado para el tratamiento de la HAA un FVIII recombinante de secuencia porcina (pFVIIIr), de dominio B delecionado, y baja reactividad cruzada frente a los anticuerpos anti-FVIII humanos. Se trata de una terapia de sustitución que permite la monitorización de los niveles de FVIII durante el tratamiento hemostático. Según la incidencia comunicada por la UKHCDO de 1,5 casos de HAA/millón habitantes/año, en la península ibérica se estima la existencia de alrededor de 85 pacientes al año, siendo hasta el 85% mayores de 60 años. Dado que es una patología aguda, potencialmente mortal, y hasta en un 50% de los casos asociada a condiciones subyacentes, se considera esencial la sospecha diagnóstica para su abordaje terapéutico temprano.

**Objetivo:** De este estudio PASS europeo consiste en recoger datos que permitan evaluar la seguridad y factores relacionados con la seguridad, utilización y eficacia del pFVIIIr en pacientes tratados con este producto en práctica clínica real, respondiendo al compromiso adquirido por Shire con la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

**Métodos:** Estudio europeo de seguridad posterior a la autorización, multi-céntrico, prospectivo, no-controlado, abierto, no-intervencional, de un solo brazo. Pueden reclutarse pacientes ( $\geq$  18 años con HAA) que están siendo tratados o han sido tratados (inicio de tratamiento en los últimos 30 días) con el pFVIIIr conocido como susoctocog alfa en práctica clínica habitual. El número de pacientes objetivo a ser reclutado es de al menos 50; estando el reclutamiento planificado por un periodo inicial de cinco años, y se re-evaluará anualmente. Se recogerá cualquier evento adverso (incluyendo pero no estando limitados a reacciones de hipersensibilidad, eventos tromboembólicos, errores de dispensación), información sobre inmunogenicidad, eficacia hemostática, exposición global (dosis total, número total de infusiones para el control de un sangrado, frecuencia) y medicación concomitante. Se hará seguimiento durante un periodo de hasta 180 días desde la última dosis de susoctocog alfa en las visitas rutinarias de seguimiento. Dada la naturaleza observacional del estudio, los procedimientos y visitas

de seguimiento no son obligatorios por protocolo y los datos se recogerán sólo si están disponibles a partir de la práctica habitual.

**Resultados:** pFVIIIr está aprobado en la Unión Europea. El estudio PASS europeo está actualmente en marcha en Alemania y Austria, y en breve se abrirán centros en Italia. Otros países como España y Portugal entrarán en el estudio en los próximos meses, una vez el producto esté disponible.

**Conclusiones:** pFVIIIr es un fármaco innovador para el tratamiento hemostático de los pacientes con HAA. Este estudio, junto con el estudio PASS actualmente en marcha en EE. UU. que ya ha reclutado 22 pacientes, proporcionará datos de práctica clínica habitual sobre su perfil de seguridad y eficacia. Además, los resultados de este estudio podrían aportar información adicional sobre su régimen de dosificación, con el objetivo de personalizar el tratamiento de cada individuo.

### PC-432 Uso de la secuenciación de nueva generación (NGS) en la práctica clínica para el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand

Zafra Torres D., Castro Quismondo N., Pérez Segura G., Rapado I., Ayala Díaz R., Díaz Rueda T., Carreño Gómez Tarragona G., Martínez López J.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Introducción:** El análisis genético de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de von Willebrand (EVW) o con sospecha de ésta puede ser útil para clasificarlos en los distintos subtipos, lo cual es importante dado que pueden precisar distintos tratamientos en función del subtipo. Hemos realizado un análisis del uso de la secuenciación de nueva generación (NGS) desde su introducción en el año 2016 en el servicio de Biología Molecular del Hospital 12 de Octubre como práctica de uso rutinario para la identificación de pacientes con EVW.

**Métodos:** Se han analizado un total de 21 pacientes durante el periodo comprendido entre febrero 2016 hasta marzo 2017 que presentaban clínica de historia sangrado y descenso por debajo del 60% del factor von Willebrand Cofactor Ristocetina (FVW:CoR). Para ello se han secuenciado el 80% de las regiones codificantes y la región promotora del gen VWF. La secuenciación se ha realizado mediante amplificación clonal por PCR en emulsión (Ion One Touch2, Life Technology) seguido por secuenciación (Ion Torrent Proton) y posterior análisis bioinformático de secuencias (Torrent Suite). Para el análisis de las variantes se utilizó Ion Reporter software. Para la búsqueda de mutaciones se usaron los recursos web de ClinVar.

**Resultados:** Se identificaron mutaciones en el 38% (8 pacientes), 2 de ellos con 2 mutaciones y no se detectó ninguna mutación en el 62% (13 pacientes). Entre los pacientes con mutaciones, 7 (87.5%) presentaban menos de un 30% (media 14% +/- 7.6) de FVW: CoR y en dos de ellos (28.5%) permitió distinguir un fenotipo 2A de un 2M- c.4078G > T (p.Val1360Phe) y definir un tipo 1C de EVW - c.3614G > A (p.Arg1205His). Del resto de pacientes con EVW moderada-grave las mutaciones detectadas eran: significado

incierto pero descrita en la población con una frecuencia poblacional < 1% en un caso, no descritas previamente en 3 pacientes, y 2 posiblemente benignas con frecuencia poblacional < 1%. Destacar que los pacientes que presentaban niveles entre el 31-60% de FvW:coR no se encontraron mutaciones salvo en un caso con una mutación de significado incierto sin datos de frecuencia poblacional.

**Conclusión:** El uso de esta técnica permite la identificación de mutaciones germinales características de EVW pudiendo ayudar

a su diagnóstico e identificación fenotipo del paciente. En nuestra serie, aunque pequeña, permitió identificar mutaciones en el 87% de los pacientes con Willebrand (FvW:CoR < 30%) y permitió clasificar a 2 pacientes de 8 (25%) con el fenotipo correspondiente. Hay que tener en cuenta las limitaciones ya que este test puede no detectar todas las variantes en las regiones no codificantes que pudieran afectar a la expresión génica o al cambio del número de copias del gen o parte de él.

Paciente	EDAD (años)	COL-ADP (71- 118")	COL-EPI (94-193")	RISTO LOW (0-34)	RISTO (72- 165)	FvW Ag (60-150%)	FvW CofR (60-150%)	Plaquetas	F VIII (60-150%)	TIPO	NGS
1	42	>300	>300	3	27	15	14	Normal	23	1C	c.3614G>A (p.Arg1205His) c.1728G>T (p.Met576Ile)
2	11	279	273	6	7	24	8	Normal	38	2A	c.4078G>T (p.Val1360Phe)
3	40	130	192	21	57	65	55	Normal	77	-	c.4309G>A (p.Ala1437Thr)
4	7	>254	>269	6	35	30	8	Normal	38	2A vs 2M	c.4789C>T (p.Arg1579Trp)
5	48	>300	>270	4	32	20	22	Normal	40	1	5198T>C (p.Leu1733Pro) c.6187C>T (p.Pro2063Ser)
6	2	69	92	6	20	12	8	Normal	50	1	c.4517C>T (p.Ser1506Leu)
7	34	250	>300	12	50	50	30	Normal	53	1	c.4622A>T (p.Gln1541Leu)
8	16	170	196	17	83	27	18	Normal	51	1	c.391G>A (p.Gly131Ser) c.6859C>T (p.Arg2287Trp)

## Conceptos básicos en hemostasia

### PC-433 Estudio de las hipofibrinogenemias en el laboratorio de un hospital de tercer nivel: etiología y correlación analítica

Triguero Moreno A., Sorigué Tomás M., Morales Indiano C., Orna Montero E., Ruiz García L., Checa Domínguez S., Sarrate García E., Nieto Moragas J., Peña Domingo M., Sitges Arriaga M., Linares Alberich M., Maluquer Artigal C., Abril Sabater L., Franch Sarto M., Santos Gómez M., Gener Ricós G., Martínez Iribarren A., Tejedor Ganduxé X., Grau Cat J., Rodríguez Hernández I., Juncà Piera J., Navarro Ferrando J. T., Feliu Frasnado E., Ribera Santasusana J. M.

Servicio de Hematología. Hospital Germans Trias i Pujol. Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

**Introducción:** La hipofibrinogenemia es el resultado de un desequilibrio entre la producción hepática de fibrinógeno y su consumo. Su etiología puede ser muy diversa y ha sido poco estudiada, a pesar de su potencial relevancia clínica. El objetivo de este estudio fue realizar un análisis de: su incidencia y sus diferentes causas, así como establecer una correlación con otros parámetros analíticos de interés.

**Métodos:** Nuestro laboratorio es el centro analítico de referencia de un área de 1.5 millones de habitantes, además de ser el laboratorio de un hospital de tercer nivel. Al solicitar un estudio de hemostasia básica se determinan el TP, TTPa y fibrinógeno derivado (FD). Cuando éste es inferior a 150 mg/dl se determina el fibrinógeno mediante el método de Clauss (FC). Se diagnostica una hipofibrinogenemia cuando el FC es inferior a 150 mg/dL. El presente estudio analizó las hipofibrinogenemias identificadas desde septiembre de 2016 a febrero de 2017. Por una parte, se analizaron las características de los pacientes y la causa principal de la hipofibrinogenemia según el diagnóstico emitido por el médico tratante, obteniéndose los siguientes grupos: hepatopatía,

por consumo o pérdidas (a su vez subdivido en: hemorragia sepsis, cirugía, tratamiento con L-asparaginasa o con plasmaféresis, microangiopatía o trombosis), primaria o de origen desconocido. Por otra parte, se estudió la correlación entre la hipofibrinogenemia y otras variables analíticas de posible interés.

**Resultados:** Se obtuvieron en nuestro laboratorio de hemostasia, 113 determinaciones de hipofibrinogenemia entre 68.185 estudios de hemostasia básica (0,16%). Estas 113 determinaciones correspondían a 52 pacientes, con una mediana de edad de 54 años (límites 1-82) y un 70% de varones. Las causas se detallan en la **tabla I**. Se encontraron además, 3 determinaciones de FD disminuido con FC normal que se orientaron como secundarias a una interferencia analítica (por hipertrigliceridemia y por componente monoclonal). Sin embargo, no se encontró ningún caso de FD normal con FC bajo.

La **tabla II** muestra las correlaciones analíticas entre el FC y los otros parámetros estudiados. Destaca la ausencia de correlaciones fuertes, salvo con el fibrinógeno derivado ( $r = 0,74$ ) y la ausencia de correlación con el número de plaquetas. El único parámetro de función hepática con una correlación estadísticamente significativa fue la bilirrubina total ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,01$ ). El resto de parámetros no mostraron correlaciones estadísticamente significativas en el análisis global ni en el subgrupo de pacientes con hepatopatía.

**Conclusiones:** En este estudio, la hipofibrinogenemia fue un hallazgo poco frecuente, incluso en el ámbito hospitalario. Las principales causas de hipofibrinogenemia fueron: la hepatopatía, la sepsis y la hemorragia; siendo las hipofibrinogenemias primarias

muy infrecuentes. El fibrinógeno Clauss no se correlacionó, o lo hizo de forma débil, con los parámetros analíticos potencialmente relevantes analizados en este estudio.

*Financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, 2014SGR225(GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".*

**Tabla I. Causas de hipofibrinogenemia**

Etiología		n (%)
Hepatopatía		27/52 (51)
Por consumo / pérdidas	Sepsis	6/52 (11)
	Hemorragia	4/52 (7)
	Cirugía	3/52 (5)
	Tratamiento	3/52 (5)
	Microangiopatía	2/52 (3)
	Trombosis (TEP)	1/52 (1)
Primaria		3/52 (5)
Origen desconocido		3/52 (5)

**Tabla II. Coeficientes de correlación entre las diferentes variables analíticas y el FC**

	r	p		r	p
TP	-0,38	<0,0001	Alanina aminotransferasa	0,02	NS
TTPA	-0,39	<0,0001	Aspartato aminotransferasa	0,015	NS
FD	0,74	<0,0001	Bilirrubina total	-0,41	<0,0001
Leucocitos	-0,19	NS	Bilirrubina directa	-0,12	NS
Plaquetas	0,18	NS	Fosfatasa alcalina	0,11	NS
Hb	0,45	<0,0001	Gamma glutamil transpeptidasa	0,24	NS
Hto	0,45	<0,0001	Lactato deshidrogenasa	0,05	NS

## Coagulopatías congénitas

### PC-434 Diseño y aplicación de un panel de secuenciación por captura para el diagnóstico de hemorragias hereditarias y otros trastornos tromboticos

Sutherland D.<sup>1</sup>, Moret A.<sup>2</sup>, Zúñiga Á.<sup>1</sup>, Cid A.<sup>2</sup>, Haya S.<sup>2</sup>, Ferrando F.<sup>2</sup>, Blanquer A.<sup>2</sup>, Bonanad S.<sup>2</sup>, Cervera J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Genética y <sup>2</sup>Unidad de UHT. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Introducción:** Los trastornos hemorrágicos hereditarios (IBCDs) son un grupo heterogéneo de deficiencias de factores de coagulación, siendo las hemófilas A y B los más frecuentes, pero también hay trastornos raros (RBD) que implican deficiencias de los factores II, V, VII, X, XI y XIII, alteraciones de la fibrinólisis y trastornos plaquetarios hereditarios. Estas enfermedades pueden ser difíciles de diagnosticar debido a diversas razones, incluyendo la falta de comprensión precisa de las características genéticas y clínicas de las distintas deficiencias, a la heterogeneidad de los datos disponibles en la literatura, y también a su baja prevalencia. Por eso la prueba molecular es esencial para confirmar el diagnóstico preciso, la caracterización genética de los pacientes suele verse obstaculizada por el gran tamaño y la compleja organización genómica de los genes involucrados, y por la

heterogeneidad de las mutaciones subyacentes a estos trastornos. Además, el patrón de herencia es también heterogéneo, ya que las hemofilias A y B son trastornos recesivos ligados al cromosoma X, mientras que otros trastornos congénitos de la coagulación se transmiten como rasgos autosómicos recesivos, aunque en algunos casos una mutación específica podría ejercer un efecto negativo dominante conduciendo a un patrón de pseudo-dominancia.

**Materiales y métodos:** Se ha diseñado un panel personalizado de NGS con tecnología de captura, SureSelect-UHT (Agilent Technologies), que incluye los genes responsables de IBCDs empleando el programa SureDesign Custom Design Tool (Agilent Technologies). El algoritmo utilizado para diseñar las sondas permite asegurar que son específicas para capturar regiones de interés y por lo tanto, no hibridando en regiones homólogas de los pseudogenes. La región genómica que comprende el gen F8 se incluirá en el diseño con el fin de detectar las inversiones comunes de intrón 1 e intrón 22. Con respecto al gen VWF, la región que comprende los exones 23-34 está sobre-representada para obtener más lecturas que nos permitan discriminar lecturas correspondientes al gen frente al pseudogen. Los exones de los genes de IBCDs se estudiarán incluyendo 10 bp de regiones intrónicas flanqueantes.

**Resultados:** Para la validación del panel se ha seleccionado una cohorte de 32 pacientes, previamente estudiados por métodos tradicionales como la secuenciación de Sanger o Long-PCR. Se han incluido muestras que cumplen los siguientes criterios: a) pacientes que sufren de hemofilia A severa debido a las inversiones de intrón 1 y 22 en el gen F8; b) pacientes con enfermedad de Von Willebrand portadores de mutaciones puntuales en los exones 23-34 en el gen VWF; c) pacientes portadores de mutaciones puntuales en otros genes de IBCD; d) pacientes con grandes reordenamientos (deleciones o duplicaciones) en genes de IBCD; y e) pacientes con pequeñas deleciones o duplicaciones en genes de IBCD.

**Conclusión:** La NGS ha surgido como una poderosa herramienta para identificar variantes en enfermedades genéticas. El desarrollo de una plataforma NGS con tecnología de captura es una estrategia apropiada para el estudio de genes implicados en trastornos hemorrágicos hereditarios de la coagulación (IBCDs), siendo más eficiente que los métodos tradicionales basados en el análisis de amplicones.

### PC-435 Trasplante hepático hemofilia A y enfermedad von Willebrand tipo 3: manejo perioperatorio. Experiencia en el Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza

Alonso Madrigal C., Dobón Rebollo M., Izuzquiza Fernández M., Sánchez Quiñones B., Martínez Fernández R., Cornudella Lacasa R., Gavin Sebastián O., Fuertes Palacios M. Á., Callén Sevilla L., Moreno Chulilla J. A., Olave Rubio M. T., Martínez Lázaro B., Navarro Bello M., Laredo de la Torre V., Serrano Aulló T., Palomera Bernal L.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

**Introducción:** A finales de los años 70, la inmensa mayoría de la población hemofílica y en menor proporción, los afectados por enfermedad von Willebrand (EvW), fueron infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) mediante la transfusión de componentes sanguíneos y concentrados de factores de la coagulación. El desarrollo de cirrosis hepática y/o hepatocarcinoma motivó el trasplante hepático (TH) en estos pacientes. Presentamos los casos con coagulopatías congénitas e infección por VHC sometidos a TH en nuestro centro entre enero de 1998 y enero de 2017. Evaluamos la evolución clínico-biológica de la coagulopatía y de la infección por VHC, el consumo del factor deficitario y de componentes sanguíneos, y la supervivencia postrasplante.

**Casos clínicos:** Tres varones padecían hemofilia A leve, y uno EvW tipo 3. Edad media: 58 años. La indicación más frecuente (75%) de TH fue hepatocarcinoma. Todos recibieron tratamiento sustitutivo del factor deficitario en bolus iv directo durante el periodo perioperatorio. En hemofilia A leve se utilizaron concentrados de FVIII recombinante (Refacto®). En el paciente afecto de EVW tipo 3, se utilizaron concentrados plasmáticos de alta pureza de FVW y FVIII (Haemate-P®). Comenzaron a administrarse 1 hora antes del inicio de la cirugía, a una dosis calculada para alcanzar un nivel deseado del factor deficitario de 100 UI/dl, mantenido durante los tres primeros días tras la cirugía. La monitorización de FVIII:C (en Hemofilia) y de FVW:Ag, FVW:RCo y FVIII:C (en EVW) se realizó a intervalos de 24 horas y se suspendió su administración tras conseguir un buen control de la hemostasia. El consumo medio perioperatorio de concentrados de FVIII (FVIII) fue 175 UI/kg, infundido hasta una media de 36 h postrasplante (rango 8-48 h). El FVIII en los 3 hemofílicos A, fue de 93 UI/dl a los 11 años, 59 UI/dl a los 13 meses y 109 UI/dl a los 9 meses postrasplante. En EVW tipo 3 el consumo medio perioperatorio de Haemate-P® fue 468 UI/Kg; no se detectaron niveles hemostáticos de FVW:Ag, FVW:RCo y FVIII postrasplante, pero se atenuó considerablemente la clínica hemorrágica, siendo posible suspender el régimen de profilaxis que seguía prestrasplante. Nuestros pacientes no tuvieron altos requerimientos transfusionales, salvo un paciente debido a que la cirugía fue técnicamente difícil (12 CH, 8 unid PFC). Los tres restantes precisaron 0-5 CH y 0-3 unid PFC. Los 2 pacientes hemofílicos trasplantados con carga viral detectable, presentaron reinfección del injerto hepático; uno falleció por recidiva tumoral a los 63 meses postrasplante (EvW tipo 3). Constatamos un 100 % de supervivencia global tras 12 años, 32 y 18 meses en los casos de hemofilia. Los datos clínico-analíticos de los pacientes y las características de los donantes, están recogidos en las tablas I y II.

**Discusión:** Los pacientes con hemofilia A curaron su coagulopatía postrasplante y el paciente con EvW tipo 3 consiguió atenuar el curso natural de su sintomatología hemorrágica. Los protocolos hemostáticos perquirúrgicos y el abordaje multidisciplinar en pacientes con coagulopatías congénitas son fundamentales para minimizar el riesgo hemorrágico.



**Tabla I. Estudio de coagulación (dato previo a trasplante y dato del último control)**

Paciente nº	INR (0.9-1.2)		APTT (23-39 s)		Factor VIII:C (60-120 UI/dl)		FVW:Ag (50-150%)		FVW:RCo (50-150%)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1 (H.A)*	1.3	1.2	47	27	13	93				
2 (H.A)	1.0	0.9	49	32	25	59				
3 (H.A)	1.5	1.2	45	43	49	166				
4 (EVW3)**	1.2	1.0	30	23	5	12	1	3	1	1

\*H.A: hemofilia A; EvW3\*\*: enfermedad de von Willebrand tipo 3.

**Tabla II. Características receptor y donante**

Paciente	Sexo/edad receptor	Enfermedad hepática	CHC*	Recidiva tumoral	Recurrencia VHC	Sv** (meses)	Sexo/edad donante
1	V/52	Cirrosis VHC genotipo 1b	Sí	No	SI (tratado y curado)	142	V/49
2	V/57	Cirrosis VHC y alcohólica	Sí	No	No	32	M/41
3	V/58	Cirrosis VHC descompensada genotipo 1b	No	-	No	18	M/39
4	V/67	Cirrosis VHC genotipo 3a	Sí	Recidiva CHC 3 años postrasplante	SI (tratado y no curado)	63* (exitus)	V/69

\*CHC: carcinoma hepatocelular; \*\*Sv: Supervivencia postrasplante (a fecha 1/5/17).

### PC-436 Influencia de la individualización del tratamiento profiláctico con factor VIII recombinante en pacientes con hemofilia A moderada o grave

Megías Vericat J. E., Marqués R., Haya S., Cid A. R., Querol F., Monte E., García-Dasi M., Bosch P., Curats R., Bonanad S., Poveda J. L.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Introducción:** La farmacocinética (FC) del factor VIII recombinante (rFVIII) presenta una elevada variabilidad entre pacientes con hemofilia A (HA), pudiendo tener importantes implicaciones clínicas en el tratamiento profiláctico. La monitorización FC empleando el método bayesiano, extrayendo solamente 2-3 muestras, permite conocer los parámetros FC individuales y asociarlos con el control de la patología.

**Métodos:** Estudio retrospectivo en pacientes con HA en profilaxis con rFVIII (Advate®) de enero de 2014 a marzo de 2017. Se ha empleado el modelo bayesiano (myPKFiT® 2.0) para realizar un perfil FC individualizado con los datos retrospectivos de los valores de rFVIII (método coagulación en una etapa). Los parámetros FC analizados son: aclaramiento (Cl); volumen en estado estacionario (Vss); semivida plasmática ( $t_{1/2}$ ); nivel valle a las 48 y/o 72 h (NV48

and NV72) y tiempo para alcanzar niveles de FVIII < 1 UI/dL (T1%). Se ha usado la prueba de Kruskal-Wallis (R® version 3.1.2) para comparar los parámetros FC y las variables clínicas: edad, dosis/kg, nº sangrados articulares anuales (AJBR) en 2016 y score de Gilbert.

**Resultados:** Se han analizado 18 pacientes, con una edad media de 35,8 años (DE 13,2; rango 15-69), y se han realizado 126 monitorizaciones FC (media 7 por paciente). Los valores FC medios (DE) fueron: Cl 2,9 (0,6) mL/h/kg; Vss 50,0 (5,9) ml/kg;  $t_{1/2}$  14,3 (2,9) h; NV48 5,2 (3,6) UI/dL, NV72 2,2 (1,7) UI/dL y T1% 78,4 (20,2) h. La dosis/kg media fue 62,4 (12,9) UI/kg/semana y el score de Gilbert medio 17 (12,1). Durante 2016, 7 pacientes (38,9%) sufrieron sangrados articulares (SA), una media de 0,6 sangrados/paciente/año, pese a la profilaxis. Se detectaron asociaciones significativas entre la  $t_{1/2}$  y el AJBR (P=0,019) cuando categorizamos la  $t_{1/2}$  como corta (<p25: 12,5 h), normal (p25-p75) y larga (>p75: 15,9 h). Concretamente, 3 de los pacientes con SA presentaban valores NV48 bajos (NV72 no evaluables) y  $t_{1/2}$  corta (paciente#1:  $t_{1/2}$  10,2 h, LV48 0,8 UI/dL; paciente#7:  $t_{1/2}$  12,1 h, LV48 3,0 UI/dL; paciente#9:  $t_{1/2}$  11,0 h, LV48 1,7 UI/dL). Se produjeron varios SA en 3 pacientes con scores de Gilbert elevados y artropatía grave (Gilbert paciente#11: 28, paciente#13: 23; paciente#17: 36), pese a tener  $t_{1/2}$  largas y NV adecuados (paciente#11:  $t_{1/2}$  18,6 h, LV48 11,5 UI/dL, LV72 4,7 UI/dL; paciente#13:  $t_{1/2}$  16,5 h, LV48 9,4 UI/dL, LV72 3,4 UI/dL; paciente#17:  $t_{1/2}$  16,5 h, LV48 6,6 UI/dL, LV72 2,4 UI/dL).

**Conclusiones:** La estimación bayesiana realizada con myPKFiT® permite conocer el perfil FC de cada paciente y puede ser una herramienta útil para personalizar la posología ajustándola al grado de actividad física y al patrón de sangrado. Como hemos podido observar, los pacientes con  $t_{1/2}$  corta tienen mayor tendencia a los sangrados y sería adecuada una profilaxis personalizada, pese a que otros factores como el estado articular también influyen en el AJBR. Por lo tanto, está justificado el programa de profilaxis personalizada de 1 año que estamos realizando para identificar y tratar las causas específicas de mal control de los sangrados en pacientes con HA en profilaxis.

*Agradecimientos:* Estudio financiado por la Baxalta, part of Shire, grant "H15-29403" otorgada para dicho proyecto.

### PC-437 La profilaxis con rIX-FP reduce el consumo en comparación con el concentrado de FIX anterior en pacientes adultos y pediátricos

Riera Sans L.<sup>1</sup>, Escobar M.<sup>2</sup>, Santagostino E.<sup>3</sup>, Leissinger C.<sup>4</sup>, Shapiro A.<sup>5</sup>, Oldenburg J.<sup>6</sup>, Pan-Petesch B.<sup>7</sup>, Seifert W.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>CSL Behring, Barcelona, España. <sup>2</sup>University of Texas Health Science Center and the Gulf States Hemophilia and Thrombophilia Center, Houston, Texas, EE. UU. <sup>3</sup>Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center IRCCS Ca' Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, Milán, Italia. <sup>4</sup>Tulane University Medical Center, New Orleans, Luisiana, EE. UU. <sup>5</sup>Indiana Hemophilia and Thrombosis Center, Indianápolis, Indiana, EE. UU. <sup>6</sup>Institute of Experimental Hematology and Transfusion Medicine, University Clinic Bonn, Bonn, Alemania. <sup>7</sup>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest, Hôpital A. Morvan, Brest, Francia. <sup>8</sup>CSL Behring, Marburg, Alemania

**Introducción:** rIX-FP es una proteína de fusión que enlaza genéticamente el factor IX de coagulación humana recombinante con albúmina humana recombinante, con un perfil farmacocinético mejorado para prolongar el intervalo de dosificación en los tratamientos en profilaxis. Los objetivos eran evaluar el impacto de un intervalo de dosificación prolongado en el consumo de FIX en pacientes adultos y pediátricos con hemofilia B que participan en 2 ensayos clínicos dentro del programa PROLONG-9FP.

**Métodos:** *Estudio 1:* Los pacientes previamente tratados (12-65 años) con hemofilia B (FIX  $\leq$  2%) recibieron tratamiento bajo demanda con rIX-FP durante 6 meses antes de cambiar a profilaxis de 7 días (n = 23) o recibieron profilaxis de 7 días durante 6 meses y continuaron en profilaxis de 7 días, o cambiaron a profilaxis de 10 o 14 días (n = 40). *Estudio 2:* Los pacientes pediátricos (< 12 años, n = 27) recibieron profilaxis de 7 días con rIX-FP. Se comparó el consumo de FIX antes y durante el estudio.

**Resultados:** En adultos, la profilaxis a 7 y 14 días con rIX-FP redujo el consumo mensual medio de FIX en comparación con el tratamiento FIX anterior en aproximadamente 37% y 51%, respectivamente (7 días: 202,7 UI/kg, 14 días: 157,4 IU/kg, anterior FIX: 320,7 UI/kg). La dosis media para los pacientes que recibieron profilaxis a 7 días (n = 59) fue de 47,1 UI/kg frente a una dosis semanal media antes del ingreso al estudio de 69,9 UI/kg. La dosis media para el rIX-FP con profilaxis de 14 días (n = 21) fue de 71,9 UI/kg. En la población pediátrica, la frecuencia de tratamiento en los pacientes que estaban en profilaxis antes de la entrada al estudio

fue de 2 veces por semana (n = 15), 3 veces por semana (n = 2), cada 3 días (n = 2), cada dos días Semanal (n = 4); el tratamiento de profilaxis con rIX-FP cada 7 días supuso la disminución de la frecuencia de inyección para 20/24 pacientes. La media de la dosis semanal fue considerablemente más baja con el rIX-FP que con el FIX previo para todos los pacientes (47,2 vs 107,1 UI/kg), para los menores de 6 años (49,1 vs 138,7 UI/kg) y de 6 a <12 años 45,6 frente a 80,3 UI/kg).

**Conclusión:** En comparación con el tratamiento previo, la prolongación del intervalo entre las dosis que proporciona el tratamiento en profilaxis con rIX-FP resultó en una disminución significativa del consumo total de FIX y una reducción subsiguiente en la carga de tratamiento en este grupo de pacientes.

### PC-438 rVIII-SingleChain en profilaxis quirúrgica: eficacia y seguridad

Riera Sans L.<sup>1</sup>, Abdul Karim F.<sup>2</sup>, Djambas Khayat C.<sup>3</sup>, Mahlangu J.<sup>4</sup>, Baker R.<sup>5</sup>, Males C.<sup>6</sup>, Oldenburg J.<sup>7</sup>, Ong J.<sup>8</sup>, P'ng S.<sup>9</sup>, Mancuso M. E.<sup>10</sup>, Leissinger C.<sup>11</sup>, Veldman A.<sup>12</sup>, Lucas S.<sup>13</sup>

<sup>1</sup>CSL Behring, S.A. Barcelona, España. <sup>2</sup>National Blood Centre, Jalan Tun Razak, Kuala Lumpur, Malaysia. <sup>3</sup>Hotel Dieu de France Hospital, Beirut, Lebanon. <sup>4</sup>Haemophilia Clinic, Comprehensive Care Centre Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital and Faculty of Health Sciences, NHLS and the University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa. <sup>5</sup>Western Australia Centre for Thrombosis and Haemostasis, Murdoch University, Perth, Australia. <sup>6</sup>Medical University of Vienna, Vienna, Austria. <sup>7</sup>Institute of Experimental Hematology and Transfusion Medicine, University Clinic Bonn, Bonn, Germany. <sup>8</sup>Brokenshire Integrated Health Ministries Inc, Davao, Philippines. <sup>9</sup>Royal Perth Hospital, Perth, WA, Australia. <sup>10</sup>Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy. <sup>11</sup>Tulane University Hospital and Clinics, New Orleans, United States. <sup>12</sup>CSL Behring, Marburg, Germany. <sup>13</sup>CSL Behring, King of Prussia, USA

**Introducción:** rVIII-SingleChain, un nuevo Factor VIII recombinante, se diseñó con una delección en el dominio B del FVIII y un enlace covalente entre sus cadenas pesadas y ligeras, dando como resultado una molécula de cadena única con alta afinidad de unión al Factor de von Willebrand.

**Objetivos:** Investigar la seguridad y la eficacia de rVIII-SingleChain para controlar la hemostasia en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos con hemofilia A grave sometidos a cirugía.

**Métodos:** Los estudios del programa AFFINITY fueron aprobados por los comités Éticos y las autoridades nacionales y se llevaron a cabo de acuerdo con BPC y la Declaración de Helsinki. En los subestudios quirúrgicos, 28 pacientes fueron sometidos a 35 procedimientos que requerían anestesia general, espinal o regional. La dosificación se guió por las recomendaciones de la FMH. rVIII-SingleChain se usó como un bolo o infusión continua. La eficacia hemostática de rVIII-SingleChain durante la cirugía fue evaluada por los investigadores.

**Resultados:** Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron: reparación de hernia abdominal, artroplastia de tobillo, remoción de implantes metálicos de tobillos, apendicectomía, artrodesis de la articulación del tobillo, colecistectomía, circuncisión (9), desbridamiento (2), reemplazo del codo, curetaje por escisión e

injerto óseo (3), artroscopia de rodilla, reemplazo de rodilla (7), espaciado e inmovilización de rodilla, alargamiento del tendón de Aquiles (2), reducción de fractura abierta de tobillo y retirada de catéter. Se realizaron 27 cirugías con infusión en bolo, mientras que 8 intervenciones quirúrgicas utilizaron infusión continua de rVIII-SingleChain. En 32 (91%) procedimientos la eficacia fue calificada como excelente (definida como hemostasia sin diferencias clínicamente significativas de la normal) y en 3 (9%) cirugías la eficacia fue calificada como buena (definida como hemostasia normal o ligeramente anormal en términos de cantidad y / o calidad, por ejemplo, ligera exudación). Durante el período quirúrgico no se reportaron acontecimientos adversos relacionados.

**Conclusión:** rVIII-SingleChain proporciona un control muy efectivo y seguro de la hemostasia durante una amplia gama de procedimientos quirúrgicos cuando se dosifica mediante bolo o infusión continua.

### PC-439 La dosificación de rVIII-SingleChain basada en el fenotipo clínico permite obtener unas tasas de sangrado bajas en pacientes pediátricos tratados con profilaxis de dos o tres veces por semana

Riera Sans L.<sup>1</sup>, Simpson M.<sup>2</sup>, Fischer K.<sup>3</sup>, Oldenburg J.<sup>4</sup>, Álvarez Román M. T.<sup>5</sup>, Lambert T.<sup>6</sup>, Wang M.<sup>7</sup>, Kennedy D. B.<sup>8</sup>, Stasyshyn O.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>CSL Behring, S.A. Barcelona, España. <sup>2</sup>Rush Hemophilia & Thrombophilia Center. Rush University Medical Center. Chicago, IL, USA. <sup>3</sup>University Medical Center Utrecht. Utrecht, Netherlands. <sup>4</sup>Institute of Experimental Hematology and Transfusion Medicine. University Clinic Bonn. Bonn, Germany. <sup>5</sup>Departamento de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España. <sup>6</sup>Bicêtre AP. France. <sup>7</sup>HP Hôpital and Faculté de Médecine Paris Sud. Paris, France. <sup>8</sup>University of Colorado School of Medicine. Aurora, CO, USA. <sup>9</sup>CSL Behring. King of Prussia, PA, USA

**Introducción:** Se estudió la seguridad y la eficacia de rVII-SingleChain en dos estudios pivotaes dentro del programa AFFINITY. Los estudios fueron diseñados para reflejar la práctica clínica real; el rango de dosis y el régimen fueron a criterio del investigador basado en el fenotipo de sangrado y el tratamiento con FVIII usado antes de la inclusión del paciente. La dosis y pauta de tratamiento podían ajustarse en cualquier momento durante el estudio a criterio del investigador.

**Objetivo:** Evaluar la dosis inicial y final, la pauta de administración y las tasas de sangrado correspondientes en pacientes pediátricos (< 12 años) en profilaxis de 2 o 3 veces por semana.

**Métodos:** Se determinaron las tasas de hemorragia anualizada total y espontánea (ABR / AsBR) para los pacientes estratificados por grupo de edad (0 a 6 y 6 a < 12 años) y los cambios en la dosis y pautas de tratamiento inicial y final. Este análisis incluyó a pacientes pediátricos en profilaxis de 2- o 3 veces por semana (84% de los sujetos en terapia profiláctica) en los grupos de dosis de 20 a < 30 IU / kg, 30 a < 40 UI / kg y 40 a ≤ 50 UI / kg.

**Resultados:** En la asignación final de dosis, a 24, 19 y 24 pacientes se les asignó una dosis de 20 a < 30 UI / kg, 30 a < 40 UI / kg y 40 a ≤ 50 UI / kg, respectivamente. ABR y AsBR fueron

menores en aquellos que recibieron ≥ 30 UI / kg que en los que recibieron < 30 UI / kg. La media de ABR para los intervalos de dosificación de 20 a < 30 IU / kg, 30 a < 40 UI / kg y 40 a 50 UI / kg fue de 5,61, 2,75 y 2,34, respectivamente; La mediana de AsBR fue de 2,10, 0 y 0, respectivamente. Se registraron hallazgos similares para grupos de 0 a < 6 años y de 6 a < 12 años.

**Conclusiones:** La dosificación de rVIII-SingleChain basada en el fenotipo clínico da como resultado tasas de sangrado bajas en pacientes pediátricos tratados con profilaxis de 2 o 3 veces por semana. Sin embargo, las diferencias en ABR y AsBR sugieren que los niños que reciben > 30 UI / kg están más protegidos contra el sangrado traumático que aquellos que reciben < 30 UI / kg. Como los pacientes pediátricos son una población muy activa, una dosis inicial de 30-50 UI / kg 2- o 3 veces por semana podría ser más apropiada

### PC-440 Presentación del estudio: caracterización farmacocinética de la población con hemofilia A en España, utilizando una aplicación médica *online* basada en un modelo poblacional publicado y un algoritmo bayesiano

Álvarez-Román M. T.<sup>1</sup>, García Barcenilla S.<sup>1</sup>, Berruete-Moreno R.<sup>2</sup>, Bonanad-Boix S.<sup>3</sup>, Canaro-Hirnyk M.<sup>4</sup>, Constans-Cots M.<sup>5</sup>, García-Candel F.<sup>6</sup>, López-Fernández M. F.<sup>7</sup>, Mingot-Castellano M. E.<sup>8</sup>, Moretó-Quintana A.<sup>9</sup>, Núñez-Vázquez R.<sup>10</sup>, Paloma-Mora M. J.<sup>11</sup>, Palomo-Bravo Á.<sup>12</sup>, Rodríguez-López M.<sup>13</sup>, Soto-Ortega I.<sup>14</sup>, Jiménez-Yuste V.<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Universidad de Valencia. Valencia. <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>7</sup>Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña. <sup>8</sup>Servicio de Hematología. Hospital Regional de Málaga. Málaga. <sup>9</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bilbao. <sup>10</sup>Servicio de Hematología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>11</sup>Servicio de Hematología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. <sup>12</sup>Servicio de Hematología. Hospital Materno-Infantil. Málaga. <sup>13</sup>Servicio de Hematología. Hospital Xeral de Vigo. Vigo. <sup>14</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>15</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ. Madrid

**Introducción:** Debido a que existen diferencias interindividuales en la farmacocinética (PK) del factor VIII (FVIII), es esperable que haya diferencias en los niveles de este factor incluso entre los pacientes que hayan recibido una dosis similar. El tratamiento de profilaxis basado en un protocolo estándar con dosis fija ajustada al peso o determinada por los patrones de sangrado puede ser eficaz, pero no protege a todos los pacientes del daño articular. Se debería realizar un régimen personalizado, teniendo en cuenta el fenotipo hemorrágico, el estado de su sistema musculoesquelético, la actividad física y el comportamiento

del factor a nivel plasmático. La optimización del tratamiento adaptándolo a las necesidades individuales, podría permitir un uso más eficiente de los concentrados de factores de coagulación. Por otra parte, el conocimiento de la propia PK podría ser una herramienta importante desde el punto de vista educacional para mejorar la adherencia terapéutica. Los estudios en los últimos años van dirigidos a realizar una estimación de la PK del FVIII basada en 2 o 3 muestras; con este objetivo se ha diseñado una aplicación médica online (myPKFiT®) destinada a ser utilizada para obtener un perfil PK individual y estimar la pauta de dosificación de FVIII que permita establecer el régimen más apropiado para la profilaxis de cada paciente.

**Objetivo:** El Grupo de Trabajo de Profilaxis de la SETH ha diseñado un estudio observacional de seguimiento prospectivo (EPA-SP) con el objetivo principal de describir el perfil farmacocinético de los pacientes con hemofilia A en profilaxis en España utilizando myPKFiT®.

**Material y método:** Se incluirán pacientes con diagnóstico de hemofilia A en tratamiento profiláctico con Advate®. Se estima que se podrá reclutar al menos 100 pacientes. Los datos se obtendrán de la historia clínica y de la entrevista con el paciente, se obtendrá también

los resultados del análisis farmacocinético. Si el paciente ya estuviera en myPKFiT® al inicio de este estudio, se hará además una recogida retrospectiva de todos los datos de PK. También se recogerán datos históricos de peso, actividad física, estado de las articulaciones, número de episodios hemorrágicos totales, número total de hemartros, régimen de tratamiento, consumo anual de factor, todos estos datos se tomarán del año previo al inicio de la profilaxis ajustada por PK usando myPKFiT®, si están disponibles. Se recogerán las variables descritas en la **tabla I**. El promotor del estudio es la SETH, cuenta con la aprobación del CEIm y actualmente se encuentra en fase de espera de las aprobaciones por las diferentes Comunidades Autónomas de los Hospitales participantes. Se espera que empiece a incluir pacientes al principio del segundo semestre del 2017.

**Conclusiones:** Los resultados que se obtendrán de este estudio, permitirán aumentar la información que se tiene acerca de la PK del FVIII, lo cual repercutirá en una mayor precisión en el ajuste de la dosis, mejorando de esta forma el control clínico de los pacientes con hemofilia A en España.

*Este estudio está siendo financiado por una concesión sin restricciones por Shire a la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.*

**Tabla I. Tabla resumen de las variables del estudio**

Demográficas					
Edad, estatura					
Peso					
Clínicas					
Fecha de diagnóstico de la hemofilia A					
Gravedad de la hemofilia A (grave, moderada, leve)					
Tipo de mutación del gen F8					
Fecha de inicio de la profilaxis					
Fecha de inicio de profilaxis ajustada a PK usando myPKFiT®					
Antecedentes personales: enfermedades concomitantes, en especial: diagnóstico de VIH, VHC, enfermedades cardiovasculares (HTA), hepatopatías (diagnóstico por Fibroscan®), presencia de trombopenia (<100x103/μL), niveles de factor von Willebrand					
Edad del primer episodio de hemartros					
Edad del primer episodio hemorrágico que haya requerido tratamiento intensivo (5 días de exposición)					
Caracterización de la enfermedad					
Gravedad de las hemorragias previas, según clasificación de la European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD)					
Número de ingresos por hemofilia en el último año					
Riesgo hemorrágico de la actividad física según la escala de Broderick					

(Continúa en la página siguiente)

<b>Tabla I (Cont.). Tabla resumen de las variables del estudio</b>					
<b>Caracterización de la enfermedad</b>					
Estado de las articulaciones según Hemophilia Joint Health Score (HJHS)					
Número de episodios hemorrágicos totales en el último año [Tasa anualizada de sangrado (ABR)]					
Número de hemartros totales en el último año (AJBR)					
Medicación concomitante					
Consumo de factor (dosis total semanal) (UI/kg/semana)					
<b>Analíticas</b>					
Las determinaciones de los niveles del FVIII se harán por los métodos analíticos habituales de cada centro reclutador, pudiendo ser: método cromogénico o método coagulativo					
Parámetros PK calculados con myPKFiT®: Vida media del FVIII (h) Aclaramiento (dl/h/kg) Tiempo que los niveles plasmáticos están por encima del nivel valle seleccionado (h)					
<b>Tratamiento</b>					
Dosis de Advate® (UI totales) para la evaluación de la PK					
Hora de la administración de Advate®					
Frecuencia de infusión seleccionada					
Seguridad					
Registro de acontecimientos adversos					
<b>Adherencia al tratamiento</b>					
Cuestionario VERITAS-Pro					
<b>Caracterización del papel educacional</b>					
Papel de la enfermera en el manejo de la hemofilia					
<p>1. Datos de 1 año previo al inicio de myPKFiT® para el ajuste de la dosis de profilaxis guiada por PK.</p> <p>2. Visita basal: corresponde a la visita en la que se empezó a utilizar myPKFiT® para el ajuste de la dosis de profilaxis guiada por PK. Únicamente válida para la cohorte de pacientes que ya se encontraba usando myPKFiT® en el momento de la inclusión en el estudio.</p> <p>3. Visita de inclusión: corresponde al día en que el paciente firma el consentimiento informado.</p> <p>4. Únicamente la cohorte de pacientes que empieza el tratamiento de profilaxis con myPKFiT® en el momento de la inclusión en el estudio.</p>					

### PC-441 Infarto agudo de miocardio (IAM): una complicación de hemorragia grave no tratada en paciente con hemofilia A grave

Palricas Costa, A.<sup>1</sup>, Catarino, C.<sup>1</sup>, Rodrigues, F.<sup>1</sup>, Pereira, A.<sup>1</sup>, Aguiar Ricardo, I.<sup>2</sup>, Nzinga, A.<sup>2</sup>, Ferreira, A.<sup>2</sup>, Guimarães, T.<sup>2</sup>, Santo, R.<sup>2</sup>, Mendes-Pedro, M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Inmunohemoterapia y <sup>2</sup>Servicio de Cardiología. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Lisboa, Portugal

**Introducción:** La existencia de terapias seguras y eficaces para la hemofilia fácilmente disponibles en la forma de tratamiento domiciliario y el avance en los cuidados prestados, permitieron una disminución significativa de las complicaciones asociadas a esta patología, en particular las relacionadas con episodios hemorrágicos graves. Sin embargo, el aumento de la esperanza de vida media de esta población incrementa la frecuencia de patologías

relacionadas con la edad cuyo enfoque representa un desafío para los clínicos. Se presenta el caso de un paciente con hemofilia A grave (HAG), que sufrió un infarto agudo de miocardio (IAM) relacionado con una anemia grave a consecuencia de un hematoma voluminoso de la pared toraco-abdominal. Es un análisis retrospectivo de datos clínicos de un paciente con HAG y IAM en el contexto de episodio hemorrágico agudo grave.

**Caso clínico:** Hombre de 65 años, con HAG, que recurrió al Servicio de Urgencia con signos de choque hemorrágico relacionado con hematoma espontáneo extenso de la pared torácica y flanco izquierdos, no tratado y con 6 días de evolución. En la admisión se presentaba taquicárdico, hipotenso, Hb de 6,5g/dl y creatinina de 1,9mg/dl. Por signos de hipovolemia grave, se realizó apoyo transfusional con 4UCE y plasma fresco congelado (PFC) e inició de inmediato tratamiento con factor VIII (FVIII). Se realizó un angio-TAC que reveló hematoma de grandes dimensiones (espesor de 4,5cm) de la pared torácica con expansión hacia la región



supraclavicular y flanco izquierdos. La mañana siguiente, por mantener quejas de epigastrias intensas, se efectuó una evaluación cardiológica habiendo sido diagnosticado IAM tipo 2.

El paciente evolucionó con insuficiencia cardíaca de predominio derecho. El ecocardiograma efectuado reveló disfunción biventricular e hipocinesia difusa del ventrículo izquierdo con FEVI estimada en 35%. Fue sometido a coronariografía a D+12, que reveló “enfermedad coronaria grave del tronco común y de dos vasos-descendiente anterior y coronaria derecha”. La propuesta para cirugía de revascularización coronaria fue rechazada por considerarse descendiente anterior imposible de revascularización por cirugía, habiendo sido realizada angioplastia de la coronaria derecha (D+16), ya que se consideró la lesión culpable, con colocación de stent metálico. Se decidió no realizar angioplastia de la DA e evaluar en ambulatorio de acuerdo con la evolución clínica del paciente. Se inició terapia con doble antiagregación durante el primer mes con propuesta de cambio a mono antiagregación *ad eternum*. Se observó una mejora progresiva de la insuficiencia cardíaca y de la función biventricular, no habiéndose observado recurrencia del angor. El esquema terapéutico con FVIII, fue decidido de acuerdo con la situación clínica, los procedimientos invasivos programados y la terapia antiagregante entretanto iniciada. Se realizó alta clínica a D+23 con indicación para mantener la terapia diaria con FVIII durante el período de doble antiagregación y en días alternos desde la fecha de inicio de la mono antiagregación.

**Discusión:** Este caso ilustra la importancia del tratamiento precoz de los episodios hemorrágicos en la prevención de complicaciones potencialmente muy graves. También permite evidenciar la importancia del enfoque terapéutico multidisciplinario en situaciones de alto riesgo clínico, aunque no exista una estandarización terapéutica clara.

### PC-442 Infección por el virus de la hepatitis C en enfermos con coagulopatías congénitas

Jorge M., Diniz J. M., Antunes M.

Hospital de S. José. Centro Hospitalario de Lisboa Central. Lisboa, Portugal

**Introducción:** Hasta mediados de los años 80 del siglo XX, antes de la introducción de los métodos de inactivación viral de los productos utilizados en el tratamiento de los pacientes con coagulopatías congénitas, muchos de ellos se infectaban con el virus de la hepatitis C (VHC) y también con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin tratamiento la infección por VHC puede evolucionar hasta fallo hepático y carcinoma hepatocelular, siendo la hepatitis C una de las principales causas de muerte en estos pacientes. En los últimos 10 años, la evolución del tratamiento antiviral ha permitido reducir el número de muertes asociadas a la infección VHC y contribuir a una mejora significativa de la calidad de vida.

**Objetivo:** Evaluar el número de enfermos con hemofilia A y B y otras coagulopatías graves, seguidas en la consulta de coagulopatías congénitas del Hospital de S. José, infectadas con el VHC, y evaluar los resultados de la terapia antiviral establecida.

**Material y métodos:** De los 61 enfermos infectados con VHC seguidos en este centro 51 tienen hemofilia A, 5 hemofilia B, 4

DVW3, 1 DVW2 y 1 con déficit de FVII. Del total, 10 están co-infectados con el VIH. Todos se infectarán después del tratamiento con componentes sanguíneos y/o derivados del plasma. La institución del tratamiento para el VHC dependió de la evaluación de la función hepática, la carga viral y el genotipo y se realizó con varios fármacos a lo largo de los años. La respuesta al tratamiento se basó en la evaluación analítica y carga viral.

**Resultados:** De los 61 infectados con VHC, 58 son del sexo masculino (93%) y 4 son del sexo femenino (7%), con edades comprendidas entre los 26 y los 67 años. Del total, 32 tenían una carga viral positiva, 19 negativa y en 10 era desconocida. En los pacientes elegidos para tratamiento 27 efectuaron antivirales, todos con eficacia, y uno fue sometido a trasplante hepático por enfermedad hepática terminal, encontrándose bien y con carga viral negativa. Todos los coinfectados con VIH están en terapia antirretroviral con carga viral negativa. Como efectos adversos a la terapia antiviral se registró 1 paciente con inhibidores del FVI-II durante el tratamiento, cefalea, síndrome gripal y alteraciones hematológicas que fueran en general bien toleradas, sin necesidad de interrumpir tratamiento.

**Conclusión:** Tasas de remisión alrededor de 100%, incluso en aquellos con enfermedad hepática crónica de estadio avanzado, demuestran la importancia de la remisión precoz a la consulta de Gastroenterología/Aparato Digestivo/Hepatología para mejorar la adhesión al tratamiento. El seguimiento por equipos multidisciplinarios además de la evolución de la terapia de la infección por VHC con nuevos antivirales, disminuyó la morbimortalidad y coloco en evidencia que es fundamental su tratamiento precoz.

### PC-443 Validación de una escala de adherencia al tratamiento en pacientes con hemofilia

Torres-Ortuño A.<sup>1</sup>, Cuesta-Barriuso R.<sup>2</sup>, Galindo-Piñana P.<sup>1</sup>, Nieto-Munuera J.<sup>1</sup>, López-Pina J. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia. <sup>2</sup>Departamento Fisioterapia. Universidad Europea de Madrid. Madrid. <sup>3</sup>Facultad de Psicología Universidad de Murcia. Murcia

**Introducción:** La adherencia es un término complejo y amplio. Implica la toma de medicamentos y cambios en hábitos, estilos de vida o participación activa en el tratamiento. Una búsqueda sistemática en PubMed, Medline, PsychInfo y Scopus detectó diferentes escalas para valorar la adherencia. Dada que nuestra visión de la adherencia incluye los factores psicosociales además del cumplimiento del tratamiento, nuestro objetivo fue validar una nueva escala de adherencia para PWH compuesta de cinco dimensiones (Conciencia de la Enfermedad, CE; Conocimiento de las Secuelas, CS; Dificultades de Tratamiento, DT; Relación Médico-Paciente, RM; y Tratamiento de los Procesos Hemorrágicos, TH), más una de Conocimiento de la Enfermedad (CE).

**Material y métodos:** El equipo de investigación desarrolló un total de 126 ítems para las cinco dimensiones, más 10 ítems para el Conocimiento de la Enfermedad. La validez de contenido contó con 10 jueces expertos, y 5 pacientes de diferentes edades y grados de la enfermedad para examinar nivel de comprensión y claridad

de los ítems, se redujo la escala a 61 ítems en formato tipo Likert de 0 a 4. La calidad de los ítems realizó un análisis de ítems en cada una de las dimensiones, examinando media, DT y correlación ítem-total. Además, se obtuvo el coeficiente de fiabilidad alfa de Cronbach de cada dimensión.

**Resultados:** Los 61 ítems fueron administrados a 104 pacientes, que finalmente redujo la escala a 29 ítems en las cinco dimensiones evaluadas. En la dimensión CE, se redujo a 6 ítems (M = 12.69, DT = 2.92, rango [4-18]) y la correlación ítem-total varió entre 0.29 y 0.66. El coeficiente de fiabilidad para estos seis ítems fue 0.77. En la dimensión CS, se redujo a 2 ítems (M = 4.36, DT = 1.37, rango [0-6]) y la correlación ítem total para los dos ítems fue 0.49. El coeficiente de fiabilidad fue de 0.66. En la dimensión DT, estuvo compuesta de 6 ítems (M = 12.95, DT = 3.17, rango [1-18]) y la correlación ítem-total varió entre 0.29 y 0.48. El coeficiente de fiabilidad fue de 0.63. En la dimensión MP, estuvo compuesta por 6 ítems (M = 12.60, DT = 3.44, rango [1-18]) y la correlación ítem-total varió entre 0.35 y 0.81. El coeficiente de fiabilidad fue de 0.84. Por último, en la dimensión TH, quedó compuesta por 9 ítems (M = 16.05, DT = 5.70, rango [0-27]) y la correlación ítem-total varió entre 0.42 y 0.71. El coeficiente de fiabilidad fue de 0.82. Las correlaciones más elevadas entre las cinco dimensiones se obtuvieron entre CE vs. CS ( $r = .60$ ;  $p < 0.01$ ), y DT vs. TH ( $r = 0.44$ ,  $p < 0.01$ ). El resto de correlaciones entre las dimensiones no resultaron significativas.

**Conclusión:** La adherencia es un concepto multidimensional, debiendo ser medido por el cumplimiento del tratamiento y los factores psicosociales de los pacientes y los profesionales. Creemos que esta nueva escala de adherencia, proporcionará una visión fiable y válida de los factores determinantes en la adherencia de los PWH.

*Grant/Research support from Shire.*

#### PC-444 Frecuencia de sangrado en pacientes con hemofilia e inhibidores en profilaxis con FEIBA según práctica clínica habitual: análisis interino de datos del estudio FEIBA GO (FEIBA Global Outcom Study)

Cid A. R.<sup>1</sup>, Moretó A.<sup>2</sup>, Núñez R.<sup>3</sup>, Pérez N.<sup>4</sup>, Catarino C.<sup>5</sup>, Diniz M. J.<sup>6</sup>, Crea R.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, España. <sup>2</sup>Hospital Universitario Cruces. Bilbao, Vizcaya. España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España. <sup>4</sup>Hospital Torrecárdenas. Almería, España. <sup>5</sup>Hospital Santa María. Lisboa, Portugal. <sup>6</sup>Hospital San José. Lisboa, Portugal. <sup>7</sup>Global Medical Affairs. Shire, Vienna. Austria

**Introducción:** El estudio FEIBA GO ha sido diseñado para obtener información a largo plazo, en la práctica clínica habitual de los pacientes con hemofilia e inhibidores tratados con FEIBA, sobre la efectividad, seguridad y calidad de vida. Actualmente se han reclutado 40 pacientes en 24 centros de Portugal, España, Francia, Alemania, Italia, Noruega, Reino Unido, Polonia, Rusia, Bélgica y Hungría. El objetivo prima-

rio es describir la eficacia hemostática de FEIBA en la profilaxis y el tratamiento a demanda, incluyendo los pacientes en tratamiento de inducción de inmunotolerancia. Los objetivos secundarios más relevantes incluyen medidas de funcionalidad articular, calidad de vida relacionada con la salud (HR-QoL), nivel de actividad diaria, dolor agudo y crónico asociado a la hemofilia así como recursos empleados en el tratamiento de los pacientes.

**Métodos:** FEIBA GO es un estudio de cohorte prospectivo, observacional, no intervencionista, multicéntrico, en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores de alta respuesta que hayan sido tratados con FEIBA antes de incorporarse al estudio. El objetivo es incluir 100 pacientes. El tratamiento en cada caso queda a discreción de los médicos según la práctica clínica habitual. El periodo de observación por paciente será de 4 años.

**Resultados:** Se realizó un análisis inicial el 15 de septiembre de 2016 de los datos de 28 pacientes con hemofilia A grave e inhibidores (mediana del título en el momento del cribado 10UB/ml, min.- máx. 1-2,410), reclutados en 14 centros de hemofilia en 8 países: mediana de edad 23 años (rango 3-71). Se encontraban en profilaxis 21 pacientes y se disponía de los datos sobre eventos hemorrágicos de 18 de ellos (Tabla I).

Tabla I

Pacientes analizados	n = 18
Mediana de la tasa anual de hemorragias (TAH)	3,7
Pacientes con TAH "0"	16,7%
Pacientes con TAH "< 2"	22,3%
Pacientes con TAH "< 3"	39,0%
Mediana de la tasa anual de hemorragias articulares	1,6
Pacientes con TAH articulares "0"	38,9%
Pacientes con TAH articulares "< 2"	55,6%
Pacientes con TAH articulares "< 3"	77,8%

**Conclusiones:** Estos resultados preliminares manifiestan la eficacia de la profilaxis con FEIBA en pacientes con inhibidores y demuestran que previene el sangrado articular en proporción similar a la publicada en pacientes en profilaxis sin inhibidores. Este estudio permitirá mejorar el conocimiento del tratamiento en profilaxis a largo plazo a partir de datos de la práctica clínica habitual mediante la evaluación de la efectividad, HR-QoL y la seguridad de FEIBA en esta población de pacientes. Los resultados actuales se consolidarán y ampliarán para los otros objetivos del estudio con datos adicionales de los pacientes.

### PC-445 Salud y calidad de vida del cuidador del paciente con hemofilia

Ferrer Garrido G., Fernández Mosteirín N., Villalba Montaner M., Salvador Rupérez E., Pinzón Mariño S. F., García Ortego A., Calvo Villas J. M., Delgado Beltrán P.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Introducción:** La carga del cuidado de niños con enfermedad crónica está descrita en la literatura por su impacto en los padres. En el ámbito de la hemofilia los niveles de sobrecarga son elevados debido a la frecuente dependencia hospitalaria así como al manejo domiciliario de los sangrados. El desarrollo de inhibidores está relacionado con un mayor efecto sobre el cuidador.

**Objetivos:** Analizar la carga del cuidador en pacientes con edad < 25 años afectos de hemofilia en una unidad de referencia de coagulopatías congénitas.

**Pacientes y métodos:** Se analizaron los resultados obtenidos de un cuestionario de salud y calidad de vida realizado a los cuidadores de pacientes hemofílicos < 25 años controlados en nuestro centro. Se analizó paralelamente un grupo control de cuidadores de niños sanos. El cuestionario validado empleado fue Short Form Health Survey (SF-36) que incluye 36 ítems. Este formulario para adultos recoge 8 dimensiones de salud y calidad de vida: salud física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. La puntuación es desde 0% (peor calidad) a 100% (mejor calidad).

**Resultados:** Han participado un total de 35 cuidadores, 22 de pacientes hemofílicos y 13 de controles sanos. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con hemofilia (14 pacientes) con una mediana de edad de 9,5 años (rango 1-24), 6 con hemofilia leve y 8 graves (2 con presencia de inhibidores). Todos los hemofílicos graves mantienen un régimen de profilaxis. La mediana de edad de los controles sanos fue de 13 años (rango 3-24). (Figura 1). Se analizaron

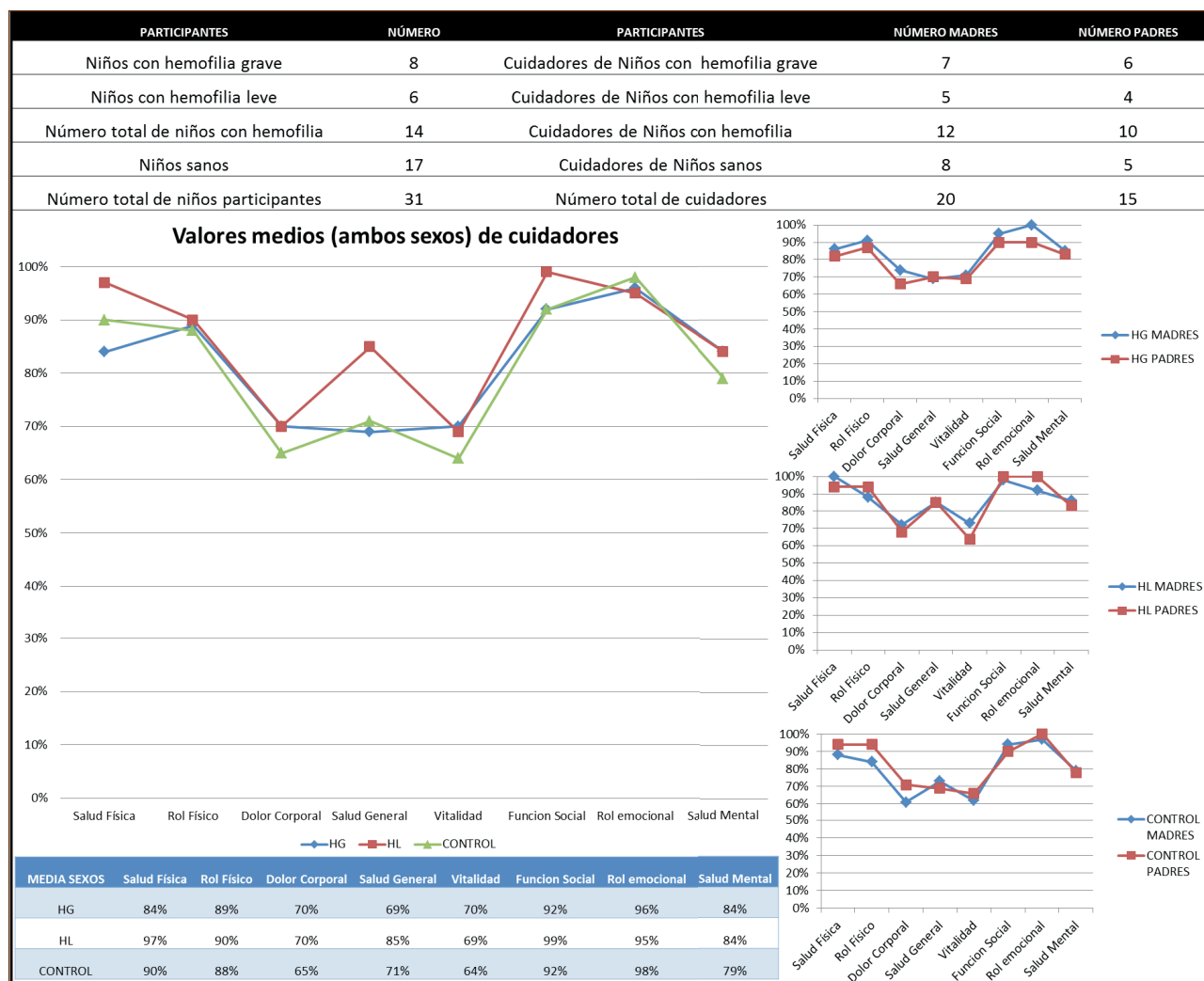


Figura 1

3 grupos de cuidadores y subgrupos respectivos por sexo (madres/ padres): 1) cuidadores de niños con hemofilia grave (7 madres / 6 padres), 2) cuidadores de niños con hemofilia leve (5 madres / 4 padres) y 3) cuidadores de niños sanos 13 (8 madres / 5 padres). Los grupos son homogéneos en cuanto a sus características demográficas. En los apartados donde se observa un mayor impacto de salud con porcentajes asociados a menor calidad de vida son vitalidad, dolor corporal y, en menor medida, salud general. No se observan diferencias relevantes entre los 3 principales grupos ni entre los padres y madres de cada grupo.

**Conclusiones:** Con los datos recogidos hasta este momento, en nuestro centro no se observa un mayor impacto en la salud y calidad de vida de los cuidadores de niños hemofílicos con respecto a los controles. El perfil clínico leve, el adecuado seguimiento y cumplimiento de los regímenes de profilaxis conllevan un impacto positivo sobre la salud y percepción de calidad de vida de los cuidadores. Para validar estos resultados es recomendable ampliar el tamaño de la muestra.

#### PC-446 Estudio piloto de mutaciones intrónicas profundas del gen F8 en pacientes con hemofilia A leve y moderada en una cohorte de pacientes españoles

Sutherland D.<sup>1</sup>, Moret A.<sup>2</sup>, Zúñiga Á.<sup>3</sup>, Cid A.<sup>2</sup>, Haya S.<sup>2</sup>, Ferrando F.<sup>2</sup>, Blanquer A.<sup>2</sup>, Bonanad S.<sup>2</sup>, Cervera J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Genética, <sup>2</sup>Unidad de UHT y <sup>3</sup>Servicio de Genética. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Introducción:** La deficiencia de la actividad de factor VIII de la coagulación produce Hemofilia A (HA), el trastorno hemorrágico más común X-ligado con una incidencia de 1 en 5.000 hombres. Según la actividad residual, la HA se clasifica en grave, moderada y leve (< 1%, 1-5%, y actividad de 5-40%). Casi el 50% de los casos de HA presentan un fenotipo severo, mientras que el 30-40% tienen un fenotipo moderado y el 10% de leve. El intrón 1 y del intrón 22 del gen F8 representan puntos calientes de inversiones recurrentes que se producen por recombinación entre secuencias extragénicas homólogas, siendo la principal causa de los fenotipos severos (30%). Las mutaciones sin sentido distribuidas en los exones se encuentran en casi el 40% de los pacientes HA, y pequeñas deleciones o inserciones representan el 10%. Sin embargo, en aproximadamente el 2% de los casos el análisis genético convencional no permite detectar ninguna causa. El objetivo de nuestro trabajo va a ser la detección en esta población con fenotipo leve y moderado de mutaciones intrónicas profundas, y realizar un estudio análisis clinicopatológico en los pacientes portadores.

**Materiales y métodos:** Se presenta el diseño de un estudio piloto con 32 pacientes con fenotipo de HA leve y moderado con estudio genético no concluyente. Los ADN de los pacientes se analizan mediante un panel *custom* de captura (SureSelectQXT System (Agilent Technologies), donde se ha hecho el diseño cubriendo toda la región genómica del gen F8 incluyendo la región 5' y 3'-UTR, y 1000 pb adyacentes a 5' empleando Santa Clara, CA, USA), empleando el programa Agilent SureDesign. Al no existir herramientas informáticas para el análisis de las mutaciones in-

trónicas profundas, su implicación clínica se estudia mediante los criterios establecidos por Liquori A et al (2016). Se realiza también una comprobación del efecto de las variantes en la producción de ARNm mediante RT-PCR y análisis de expresión génica.

**Resultados:** Aunque los métodos genéticos habituales para la búsqueda de mutaciones en el gen F8 permiten detectar la mayoría de las alteraciones que explican el fenotipo en los pacientes con HA, fallan en un 2%. Diversos artículos publicados describen mutaciones intrónicas profundas en pacientes con fenotipo HA moderado y leve. Sin que hasta la fecha se haya realizado ninguna búsqueda de este tipo de mutaciones en población española con HA. Se realiza un estudio clinicopatológico y de correlación de los pacientes portadores de mutaciones intrónicas profundas en términos de sangrados, artropatías, bienestar y escalas de evaluación de la calidad de vida, consumo de factor VIII y variables farmacocinéticas.

#### PC-447 Hepatitis crónica por virus hepatitis C en pacientes diagnosticados de hemofilia. Experiencia en un centro de tercer nivel

Jiménez Guerrero P., Pérez Ortega L., Núñez Vázquez R., Pérez Garrido R., Cisneros Herreros J. M., Pérez-Simón J. A.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** Aproximadamente el 80% de los pacientes afectados de hemofilia que fueron tratados con concentrados de factores plasmáticos previo a la inactivación viral desarrollaron Infección crónica por virus de hepatitis C (VHC), la cual constituye una importante causa de morbilidad. Actualmente el tratamiento oral con los antivirales de acción directa (AAD) alcanza una tasa de curación superior al 95%.

**Objetivo:** Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con hemofilia e infección crónica por VHC.

**Pacientes, material y método:** Estudio descriptivo observacional retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes en seguimiento en nuestro centro entre 2000-2017 afectados de hemofilia A y B diagnosticados de infección crónica por VHC en un hospital de tercer nivel. Análisis estadístico descriptivo, mostrando variables cualitativas como proporciones y cuantitativas como mediana y rango (SPSS).

**Resultados:** Se diagnosticaron de hepatitis C crónica un total de 58 pacientes. La mediana de edad fue de 47 años (30-82). De ellos, 45/58 (78%) tenían hemofilia A (40% leve, 13% moderada, 47% grave) y 22% hemofilia B (23% leve, 30% moderada, 46% grave). Todos habían recibido terapia sustitutiva con factor sin inactivación viral antes de 1987. El genotipo del VHC más prevalente fue el 1 (71%; 41/58), seguido del 3 (10%), 2 (9%) y 4 (5%), siendo indeterminado en el 3,5% y pérdida de seguimiento en el 3,5%. El 58% (34/58) presentaron coinfección con VIH y 9% (4/58) con VHB. Del total, el 34% (20/58) desarrollaron cirrosis y 3 pacientes se diagnosticaron de hepatocarcinoma. El 72,5% (42/58) recibieron tratamiento de primera línea con Interferón (IFN) y Ribavirina (RBV), alcanzando una respuesta viral sostenida (RVS) el 55%, mientras que el 10% (6/58) fueron tratados

con AAD, alcanzando los 6 la curación. Recibieron tratamiento de segunda línea el 26% (14/58): 2 paciente retratados con INF + RBV, 4 con INF + RBV + telaprevir o boceprevir y 10 con AAD. El 73.5% (11/15) alcanzaron RVS, 20% respuesta viral precoz (2 casos pendientes de PCR ARN VHC a las 12 semanas del fin tratamiento y 1 paciente fue éxito al mes de fin de tratamiento por descompensación icterohidrópica). Un paciente (6,5%) que había recibido IF + RVB (en total hasta en 3 ocasiones) no alcanzó RVS, la cual consiguió posteriormente con AAD. Un paciente se sometió a un trasplante hepático y está pendiente de iniciar tratamiento antirretroviral.

La mortalidad global fue del 19% (11/58), siendo la mortalidad atribuible a enfermedad hepática del 7% (4/58).

**Conclusiones:** Las complicaciones derivadas de la infección crónica por VHC continúa siendo una causa relevante de morbi-mortalidad en los pacientes hemofílicos. En nuestra serie todos los pacientes respondieron a los ADD por lo que su empleo debe considerarse de elección con el fin de evitar la progresión a cirrosis y disminuir la frecuencia de complicaciones relacionadas.

#### PC-448 Déficit de proteína C (PC): estudio mutacional y manifestaciones clínicas

Gil A.<sup>1</sup>, Herrero S.<sup>1</sup>, Subirá D.<sup>1</sup>, de Miguel D.<sup>1</sup>, Guillén H.<sup>1</sup>, Vázquez A.<sup>1</sup>, Arbeteta J.<sup>1</sup>, Morales M.D.<sup>1</sup>, Golbano N.<sup>1</sup>, Pérez A.<sup>1</sup>, Martín A.<sup>1</sup>, Pinedo B.<sup>1</sup>, España F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. <sup>2</sup>Hospital Politécnico Universitario La Fe. Valencia

**Introducción:** La proteína C (PC) es una glicoproteína de síntesis hepática vitamina K dependiente con actividad anticoagulante. Su déficit se hereda de forma autosómica dominante y tiene una prevalencia de 1:16.000 recién nacidos vivos. Su déficit conduce a una mayor incidencia de trastornos trombóticos. El principal objetivo del estudio es analizar la incidencia de déficit de PC en el Hospital de Guadalajara y describir la prevalencia de la enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) asociada.

**Métodos:** Se recogen pacientes con niveles de PC disminuidos (actividad < 80%) desde enero 2008-abril 2017. El estudio de PC se realizó en el Hospital de Guadalajara con reactivo Berichrom (Siemens). El estudio molecular de PC se realizó en el Hospital la Fe de Valencia.

**Resultados:** Se detectó un déficit de PC en 33 pacientes (16 M y 17 H). La mediana de actividad de PC fue 36,5% en mujeres (rango, 22-67) y 58% en hombres (rango, 12-72). La mediana de edad de aparición de la clínica fue 37 años (rango 24-39) en mujeres y 45,5 años (rango 4-70) en hombres. Las manifestaciones clínicas en el grupo de las mujeres incluyeron abortos de repetición (n = 5) (mediana de 3 abortos/mujer) y EDEV (n = 2): una con trombosis venosa profunda (TVP) y otra con TVP+ tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral. Las 9 mujeres restantes (estudiadas por historia familiar) permanecen asintomáticas. En el grupo de los hombres, 9 han sufrido EDEV (3 TEP bilateral, 2 TVP, 2 ictus, 1 trombosis de senos cavernosos y 1 trombosis portal). Los 8 restantes permanecen asintomáticos (50% de los cuales fueron

diagnosticados por estudio familiar). Se identificaron factores de riesgo asociados (FRA) en 5/16 mujeres (31,3%) (tabaquismo, anticonceptivos orales o asociación de ambos factores de riesgo en 3 de ellas), presentando el 80% EDEV frente al 21,3% de las que no tenían FRA. En 3/17 hombres (17,6%) se identificaron FRA (tabaquismo), el 100% con EDEV frente al 42,8% de los que no tenían FRA. El 27% del total de los pacientes asociaban otro defecto trombofílico: homocigosis para Metilen-Tetrahydro-Folato Reductasa (MTHFR) con hiperhomocisteinemia (n = 2), heterocigosis para gen de la protrombina (n = 2) y déficit de FVII (< 40%) (n = 2). El 56% de este subgrupo de pacientes tenían clínica trombótica; 44% permanecían asintomáticos. El estudio genético de PC se realizó en 23/33 pacientes (69,7%): 2 familias: Mut: g.3163G>C (exon 5, pGly74Arg); 1 familia: Mut: g.3455G>A localizada en el intrón 6; 1 familia: Mut: g3136G>A (exón5, p.Gly65Arg); 2 familias: Mut: c.30C>T (exón 2, pPhe(-33)Phe); 1 familia: Mut: g.3398G>C (exón 6, pCys118Ser); 1 familia: Mut: g.3222G>T (intrón 5, E5-I5); 4 familias pendientes de la mutación; 2 familias se descartó mutación.

**Conclusiones:** El déficit de PC afecta por igual a ambos sexos con una incidencia de EDEV similar, afectando a edad más joven en las mujeres. En nuestra serie se observó una mayor incidencia de EDEV en pacientes con FRA. El estudio molecular ayudó a confirmar el diagnóstico; permitió ofrecer consejo genético a los pacientes y familiares con niveles de PC en el límite bajo de la normalidad; y ayudó a identificar portadores asintomáticos que debían recibir tromboprolifaxis durante las situaciones de riesgo.

#### PC-449 Monitorización de actividad física y parámetros farmacocinéticos en pacientes con hemofilia A en profilaxis

Pérez-Alenda S.<sup>1</sup>, Carrasco J. J.<sup>1</sup>, Megías-Vericat J. E.<sup>2</sup>, Poveda J. L.<sup>2</sup>, Bonanad S.<sup>2</sup>, Querol F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitat de València. Valencia. <sup>2</sup>Hospital Universitario y Politécnico la Fe. Valencia

**Introducción:** En la actualidad, con una adecuada cobertura de factor, los pacientes con hemofilia pueden beneficiarse de los efectos positivos de la realización de actividad física (AF). Para hacer un mejor uso de los recursos disponibles, es necesario individualizar los regímenes terapéuticos valorando el fenotipo de sangrado del individuo, la condición del sistema musculoesquelético, el nivel de AF y el perfil farmacocinético del factor deficiente. El objetivo de este trabajo es monitorizar la AF diaria y los parámetros farmacocinéticos en adultos con hemofilia en tratamiento profiláctico.

**Métodos:** El grupo de estudio está formado por 7 pacientes con hemofilia A procedentes de la Unidad de Trombosis y Hemostasia del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia. Todos los pacientes están en tratamiento profiláctico bisemanal o trisemanal con factor VIII recombinante (rFVIII) Advate®. Al inicio del estudio se registraron variables antropométricas, estado articular, régimen profiláctico, sangrados musculoesqueléticos y parámetros farmacocinéticos (PK). En los 12 meses de



seguimiento, además de estas variables, se registró la actividad física diaria mediante la pulsera de actividad Fitbit Charge HR (Fitbit, San Francisco, California, United States). La estimación individual de los parámetros PK se realizó mediante una aplicación médica basada en un modelo Bayesiano para Advate® (myPKFiT®, Baxalta, ww1.mypkfit.com). Los registros de sangrados y los valores de PK del año de seguimiento se compararon con los valores de los 12 meses previos. Los parámetros PK del año previo se estimaron de manera retrospectiva a partir de datos de los niveles de rFVIII.

**Resultados:** La mediana de edad de los pacientes fue de 36,0 años (rango intercuartil (RIC) = 29,0-45,0), la mediana de peso 75,8 kg (RIC = 67,8-82,4), la mediana de altura 1,8 m (RIC = 1,7-1,8), la mediana de artropatía según la valoración de Gilbert fue de 19 puntos (RIC = 15,5-23,0) y la mediana de dosis de rFVIII

fue de 24,2 IU/kg (RIC= 20,0-28,8). En la **tabla I** se muestran los resultados relativos a los sangrados musculoesqueléticos, consumo anual de rFVIII y parámetros farmacocinéticos del año previo y del año de seguimiento. En los 12 meses previos se registraron de uno a dos sangrados por paciente (excepto en el paciente 4 que no sufrió ningún sangrado). Durante el año de seguimiento sólo se registraron 2 sangrados de tobillo (espontáneo en el paciente 5 y provocado en el paciente 1). En la **tabla II** se muestran los datos diarios de actividad física registrados con la Fitbit.

**Conclusiones:** Los datos obtenidos mediante la aplicación myPKFiT® y la pulsera de actividad Fitbit Charge HR permiten personalizar la profilaxis ajustándola al nivel de actividad física del paciente, minimizando el riesgo de sangrados. A pesar de la artropatía, los pacientes con hemofilia pueden ser físicamente activos, lo que influye positivamente en su salud.

**Tabla I. Sangrados, consumo de rFVIII y parámetros farmacocinéticos del año previo y del año de seguimiento**

Paciente	Consumo anual (UI)	t1/2 (h)	Niveles valle (48h)	Niveles valle (72h)	Sangrados MSK	Espontáneo / provocado
<b>Año previo</b>						
1	320.662	14,7	5,5	1,4	2	1/1
2	270.025	13,8	3,0	-	1	0/1
3	178.092	13,9	-	1,6	1	1/0
4	263.381	21,0	11,7	5,3	0	0/0
5	190.952	17,4	6,6	2,5	1	1/0
6	435.350	11,1	1,5	0,85	1	0/1
7	202.363	12,7	1,7	<1	1	0/1
<b>Año de seguimiento</b>						
1	359.133	15,9	6,7	2,3	1	0/1
2	237.804	13,2	3,1	-	0	0/0
3	184.611	14,5	2,9	1,6	0	0/0
4	260.898	21,8	13,0	5,9	0	0/0
5	186.875	16,5	9,4	3,4	1	1/0
6	435.012	11,0	1,5	0,9	0	0/0
7	176.839	12,6	2,3	<1	0	0/0

UI: unidades Internacionales; MSK: musculoesqueléticos; t1/2: semivida.

**Tabla II. Variables registradas por la pulsera de actividad Fitbit Charge HR (12 meses)**

Paciente	Pasos /día	Distancia /día (km)	Calorías por actividad física
1	11178,5 ± 3508,3	7,7 ± 2,4	1673,1 ± 678,0
2	13628,4 ± 3013,4	9,3 ± 2,1	2845,1 ± 572,1
3	9606,3 ± 3295,7	6,9 ± 2,4	1540,0 ± 479,3
4	10087,6 ± 3734,1	7,8 ± 2,9	1831,8 ± 582,4
5	13885,4 ± 4951,0	10,5 ± 3,7	1981,2 ± 768,7
6	6761,0 ± 3621,6	5,1 ± 2,8	1745,6 ± 849,6
7	10358,5 ± 3277,1	8,0 ± 2,6	1156,7 ± 393,2

### PC-450 Profilaxis semanal con rFVIII-Fc en un paciente adulto con hemofilia A grave

Alonso Mateos S.<sup>1</sup>, Altisent Roca C.<sup>1</sup>, Martorell Murtra M.<sup>1</sup>, Parra López R.<sup>2</sup>, Constans Cots M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>2</sup>Banc de Sang i Teixits. Barcelona

**Introducción:** Actualmente, los nuevos factores de vida media larga plantean la posibilidad de indicar nuevas pautas terapéuticas. Es necesario un abordaje personalizado del tratamiento de los pacientes adultos con hemofilia A grave para decidir una estrategia terapéutica adecuada para cada paciente, teniendo en cuenta datos clínicos, farmacocinéticos y preferencias del paciente. Se presenta un caso clínico con tratamiento profiláctico con rFVIII-Fc.

**Caso clínico:** Varón de 60 años diagnosticado de Hemofilia A grave a los 3 años. VIH positivo en tratamiento antirretroviral, VHC positivo, nefropatía intersticial crónica con insuficiencia renal leve, osteoporosis, hipertensión arterial e hipoacusia bilateral. Portador de prótesis en la rodilla derecha y artropatía grave en tobillos, rodilla izquierda y codos que sigue tratamiento a demanda con rFVIII sin autotratamiento. En el mes de noviembre de 2016 presenta hematoma intramural espontáneo de yeyuno proximal no traumático que se diagnostica mediante TAC abdominal con anemización importante (Hto 19%) con transfusión de 4 concentrados de hemáties. Tratamiento con rFVIII cada 8 horas y después cada 12 horas durante 10 días para mantener niveles plasmáticos de FVIII superiores al 70%. Ingreso hospitalario durante 14 días. Al alta se inicia tratamiento con 2000 UI (35UI/Kg) diarias durante 4 días, seguido de 2000 UI cada 48 horas durante 4 semanas con niveles residuales de FVIII de 22%. Por dolor en hemitórax izquierdo se realiza TAC abdominal sin presencia de sangrado activo y práctica resolución del hematoma intramural. Continúa tratamiento cada 72 horas con residuales de 6% durante 2 meses, y posteriormente profilaxis 2 veces/semana. Por la dificultad de continuar profilaxis en autotratamiento a domicilio se plantea realizar un estudio farmacocinético simplificado con octocog alfa con una vida media de 20 horas. Estudio farmacocinético con rFVIII-Fc con el objetivo de disminuir el número de

infusiones semanales y continuar con tratamiento profiláctico. Con la primera dosis del rFVIII-Fc, 2000UI (35 UI/Kg) se realiza una farmacocinética con recuperación a los 30 minutos y residuales a los 3, 4, 5 y 6 días con resultados de 85%, 29%, 12%, 7% y 4,6% respectivamente. Se indica continuar con tratamiento profiláctico con rFVIII-Fc cada 6-7 días.

**Discusión:** En pacientes adultos con hemofilia A grave y vida media larga con los factores estándar, los tratamientos de acción prolongada pueden facilitar el tratamiento profiláctico al disminuir el número de infusiones mensuales, con un descenso del consumo mensual de unidades de factor. En este paciente se ha planificado realizar profilaxis semanal domiciliaria con autotratamiento, mejorando así su calidad de vida.

### PC-451 Diagnóstico y manejo del hemartros agudo y la artropatía hemofílica mediante criterios clínicos y ecográficos unificados

Querol F.<sup>1</sup>, Pérez-Alenda S.<sup>1</sup>, Haya S.<sup>2</sup>, Cid A. R.<sup>2</sup>, Carrasco J. J.<sup>1</sup>, Bonadad S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitat de València. Valencia. <sup>2</sup>Hospital Universitario y Politécnico la Fe. Valencia

**Introducción:** Una de las complicaciones más dolorosas e incapacitantes de la hemofilia es la artropatía. Las hemorragias en codos, rodillas y tobillos, se encuentran entre las lesiones más frecuentes y ocurren durante las actividades físicas y de la vida diaria. Si los hemartros agudos no se tratan adecuadamente, se incrementa el riesgo de progresión de los procesos degenerativos que constituyen la artropatía hemofílica. Los criterios clínicos para la evaluación de los hemartros agudos son dolor, hinchazón, recorrido articular y fuerza. Estos criterios tienen cierto grado de subjetividad y en la actualidad, el uso de la imagen radiológica tiene un papel importante en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de las articulaciones en la hemofilia. El "gold standard" para el diagnóstico de los signos precoces de la artropatía es la resonancia magnética, de difícil acceso y alto coste. En la actualidad se dispone de escalas validadas de ecografía musculoesquelética, que junto con escalas clínicas como HJHS y Gilbert, permiten el diagnóstico de estadios precoces de la artropatía, estando pendiente la validación de un protocolo unificado del diagnóstico y control evolutivo del hemartros agudo. El objetivo de este trabajo es la puesta en marcha de un protocolo simple y rápido de ultrasonografía para el hemartros agudo, correlacionado con la clínica, para el examen de codos, rodillas y tobillos destinado al uso rutinario en la práctica clínica habitual.

**Material y métodos:** Se describe una metodología clínica que evalúa: dolor, hinchazón, recorrido articular y fuerza y se puntúa mediante escalas recomendadas como Gilbert y EVA. Asimismo, se correlaciona y valida la imagen ecográfica del hemartros, por dos observadores independientes, puntuando la efusión y/o alteración estructural de partes blandas, que deben ser comparadas con la imagen previa en ausencia de lesión. El protocolo ecográfico consta solo de un corte longitudinal en cada una de las articulaciones, imagen que constituye el elemento base a comparar con los datos obtenidos en el episodio agudo y su evolución hasta el

retorno a la imagen basal. Dos observadores independientes evaluaron ecográficamente las articulaciones.

**Resultados:** Se muestran los resultados preliminares de 55 pacientes (edad media 38, mediana 41 años). 36 pacientes con hemofilia (23 en profilaxis) y 19 con otros trastornos de la coagulación (Tabla I). 131 ecografías fueron analizadas: 82 rodillas, 28 codos y 21 tobillos. La efusión fue diagnosticada en 57 rodillas, 15 codos y 12 tobillos. Ambos observadores coincidieron en el 100% de la valoración con significación estadística (Tabla II).

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que el abordaje ecográfico descrito, proporciona datos fiables de la evolución del hemartros agudo. Este enfoque puede contribuir a la prevención de la artropatía en los pacientes con hemofilia. Su instauración en la práctica clínica habitual, no incrementa los tiempos de atención clínica (menos de un minuto por articulación), requiere solo de un entrenamiento básico y no tiene un impacto directo en el coste.

**Tabla I. Características demográficas, antropométricas y clínicas de los pacientes**

Edad (años, media $\pm$ DE)	38 $\pm$ 18	
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> , media $\pm$ SD)	23.4 $\pm$ 4.0	
<b>Tipo de desorden de la coagulación</b>		
Hemofilia A (n, %)	33 (60%)	
Gravedad (leve/moderada/grave)	10/1/22	
Hemofilia B (n, %)	3 (5.4%)	
Gravedad (leve/moderada/grave)	1/1/1	
Otros (n, %)	19 (34.5%)	
<b>Terapia de reemplazo (n, %)</b>		
Profilaxis	23 (41.8%)	
A demanda	13 (23.6%)	
Otros	19 (34.5%)	
Pacientes con inhibidor (n, %)	3 (5.5%)	
<b>Artropatía presente (media <math>\pm</math> DE)</b>		
Codos	Evaluación radiográfica	5.5 $\pm$ 4.7 (n = 11/16)
	Evaluación clínica	3.2 $\pm$ 3.3 (n = 6/12)
Rodillas	Evaluación radiográfica	2.6 $\pm$ 4.0 (n = 13/29)
	Evaluación clínica	2.0 $\pm$ 2.8 (n = 11/26)
Tobillos	Evaluación radiográfica	6 $\pm$ 4.8 (n = 7/10)
	Evaluación clínica	3 $\pm$ 5.2 (n = 1/3)

DE: desviación estándar; Evaluación de la artropatía mediante la escala clínica de Gilbert y radiológica de Pettersson. La n indicada al lado de cada puntuación muestra el número de articulaciones con puntuación > 0 / el número de articulaciones con los datos disponibles.

**Tabla II. Medidas obtenidas en la valoración ecográfica por dos observadores independientes**

	Operador 1	Operador 2	p-valor
<b>Distancia Piel-Hueso (mm)</b>			
<b>Rodillas (n = 82)</b>	29.3 $\pm$ 5.3 (18.9 - 41.4)	29.8 $\pm$ 5.7 (19.9 - 42.6)	0.620
<b>Codos (n = 28)</b>	27.4 $\pm$ 2.4 (22.8 - 31.9)	27.2 $\pm$ 2.2 (23.0 - 30.9)	0.834
<b>Tobillos (n = 21)</b>	19.6 $\pm$ 3.1 (14.4 - 26.6)	19.8 $\pm$ 3.8 (13.8 - 28.1)	0.810
<b>Extensión de la lesión (mm)</b>			
<b>Rodillas (n = 57)</b>	7.0 $\pm$ 4.1 (1.3 - 16.6)	7.1 $\pm$ 3.9 (0.5 - 15.6)	0.865
<b>Codos (n = 15)</b>	8.2 $\pm$ 3.6 (2.6 - 15.4)	8.4 $\pm$ 3.8 (2.6 - 14.2)	0.842
<b>Tobillos (n = 12)</b>	5.2 $\pm$ 2.9 (1.6 - 12.9)	5.0 $\pm$ 3.1 (1.5 - 13.6)	0.904

Los datos están expresados como media  $\pm$  desviación estándar (rango).

## PC-452 Cambio a concentrados de factor VIII recombinante de larga duración en pacientes en profilaxis con hemofilia A grave. Experiencia en un único centro

Pérez Ortega L., Jiménez Guerrero P., Núñez Vázquez R., Jiménez Bárcenas R., Rodríguez Martorell F. J., Pérez Garrido R., Pérez Simón J. A.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** El tratamiento profiláctico en hemofilia ha demostrado su eficacia en evitar o minimizar la artropatía hemofílica. La administración intravenosa periódica aumenta la calidad de vida de los pacientes. El uso de concentrados de factor VIII recombinante (FVIIIr) de larga duración se inició hace 2 años, con más de 2700 pacientes ya tratados. En varios estudios se ha conseguido reducir las dosis mensuales y el número de infusiones sin aumentar los eventos hemorrágicos ni disminuir los niveles valle de factor VIII. En nuestro país se comercializó el primero de estos concentrados en octubre de 2016: efmoctocog alfa (Elocta®) (FVIII-Fc), un factor VIII fusionado con la fracción Fc. Fue aprobado con el precio de referencia del FVIIIr convencional. Analizamos el cambio a este tipo de factor en pacientes en seguimiento en la Unidad de Hemofilia del Hospital Virgen del Rocío.

**Material y métodos:** Analizamos 6 pacientes con hemofilia A grave (FVIII menor del 1%) en profilaxis en los que se realizó el cambio de FVIIIr convencional a FVIII-Fc de vida media prolongada. La mediana de edad fue 14 años (5-24). La profilaxis se inició a los 2,75 años (1,4-7). Todos los pacientes tenían una tasa anualizada de sangrado media de 0,5 (0-2). El balance articular

fue normal en todos los pacientes, salvo un discreto flexo del codo izquierdo de 15° en uno de ellos. La media de seguimiento fue de 3,8 meses (1-7). La efectividad y posibles incidencias del nuevo tratamiento se midieron con variables clínicas (eventos hemorrágicos, dosis semanales administradas). Se analizó el coste de la introducción del nuevo concentrado de FVIII-Fc.

**Resultados:** Con el uso de FVIIIr de larga duración se redujo un 34% el número de infusiones (de 63 a 42 infusiones/mes) y un 31% la cantidad de unidades infundidas (de 115.000 a 80.000 UI/mes) en el total de los pacientes. En 5 de los 6 pacientes se consiguió disminuir una dosis semanal. En el paciente de menor edad se mantuvo una administración semanal a la misma dosis, con el objetivo de obtener un periodo más prolongado de FVIII mayor del 1%. Durante el seguimiento solo un paciente tuvo un evento adverso (esguince de tobillo derecho). No hubo eventos hemorrágicos intercurrentes ni se detectó aparición de inhibidores en ninguno de los pacientes. Teniendo en cuenta el coste medio en nuestro hospital de una unidad de FVIIIr convencional (0,547 euros) respecto a FVIII-Fc (0,620 euros) al gasto mensual disminuyó en 12.665 euros.

**Conclusiones:** Aunque se trata de resultados preliminares debido al número de pacientes y seguimiento limitados, el cambio a FVIII-Fc permitió disminuir de forma significativa el número de infusiones y el consumo de unidades, suponiendo un importante ahorro en nuestro Centro del coste de la profilaxis, sin aumento del número de eventos hemorrágicos en estos pacientes con hemofilia A grave.

### PC-453 Seguridad y eficacia a largo plazo del factor FVIII recombinante Fc (rFVIII-Fc) en la hemofilia A grave: análisis intermedio del subgrupo europeo del estudio ASPIRE

Álvarez Román M. T.<sup>1</sup>, Nolan B.<sup>2</sup>, Oldenburg J.<sup>3</sup>, Castaman G.<sup>4</sup>, Woznica-Karczmarz I.<sup>5</sup>, Winding B.<sup>6</sup>, Szamosi J.<sup>6</sup>, Lethagen S.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid, España. <sup>2</sup>Our Lady's Children's Hospital. Dublín, Irlanda. <sup>3</sup>Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine. University Clinic Bonn. Bonn, Alemania. <sup>4</sup>Center for Bleeding Disorders and Coagulation. Careggi University Hospital. Florencia, Italia. <sup>5</sup>Children's Clinical Hospital name of prof. Antoni Gebali. Lublin, Polonia. <sup>6</sup>Swedish Orphan Biovitrum AB. Estocolmo, Suecia. <sup>7</sup>Swedish Orphan Biovitrum AB. Estocolmo, Suecia. Copenhagen University. Copenhagen, Dinamarca

**Introducción:** ASPIRE (#NCT01454739) es un estudio de extensión en marcha que evalúa la seguridad y la eficacia a largo plazo de rFVIII-Fc en adultos, adolescentes y niños con hemofilia A grave. Informamos sobre los resultados intermedios de los pacientes europeos en ASPIRE.

**Métodos:** Los pacientes que completaron los ensayos pivotaes A-LONG y Kids A-LONG podían incluirse en 1 de los 4 grupos de tratamiento en ASPIRE: profilaxis individualizada (PI: 25-65 UI/kg cada 3-5 días, o 20-65 UI/kg en el día 1, y 40-65 UI/kg en el día 4 si eran tratados 2 veces por semana); profilaxis semanal (PS: 65 UI/kg cada 7 días); profilaxis modificada (PM: pacientes que no alcanzaban la dosificación profiláctica óptima con PI o PS); o tratamiento a demanda. Los sujetos podían cambiar de grupo en cualquier momento. Los pacientes <12 años solo podían incluirse en los grupos PI y PM. Variable principal: desarrollo de inhibidores. Variables secundarias: tasa anualizada de sangrados (TAS) y días de exposición (DE). Se presentan los datos del tercer análisis intermedio (11 enero 2016).

**Resultados:** De los 67 pacientes reclutados (36 de A-LONG; 31 de Kids A-LONG) de 12 países europeos, 60 permanecieron en ASPIRE en el tercer análisis intermedio. Desde el inicio del estudio pivotal hasta el presente corte, los sujetos estuvieron una mediana de 217 (A-LONG) y 152 (Kids A-LONG) semanas en tratamiento con rFVIII-Fc, y una mediana de 341 (A-LONG) y 312 (Kids A-LONG) DE a rFVIII-Fc acumulados. No se observaron inhibidores; los acontecimientos adversos fueron los habituales de la población general con hemofilia A. La mediana de la TAS (RIC) fue baja en profilaxis con rFVIII-Fc (Tabla I). La mediana del cambio (RIC) en el consumo semanal en profilaxis desde el final de A-LONG fue 0,0 (-7,00-0,00) y Kids A-LONG 0,00 (0,00-16,67). En los pacientes de A-LONG y Kids A-LONG, el 82,0% y el 73,0% de los episodios de sangrado, respectivamente, fueron controlados con 1 infusión y el 92,2% y el 92,6%, respectivamente, con 1-2 infusiones.

**Conclusiones:** Los resultados intermedios de los pacientes europeos en ASPIRE son similares a los de los ensayos clínicos de fase 3 y a los resultados globales del análisis intermedio de ASPIRE. Estos resultados confirman la seguridad a largo plazo de rFVIII-Fc y el mantenimiento de una TAS baja con intervalos de dosificación en profilaxis extendidos en pacientes con hemofilia A grave.

Tabla I. TAS en pacientes europeos en ASPIRE en el tercer análisis intermedio

TAS, Mediana (RIC)	Pacientes A-LONG (n = 36)*				Pacientes Kids A-LONG (n = 31)
	Profilaxis individualizada n = 29	Profilaxis semanal n = 8	Profilaxis modificada n = 2	Tratamiento a demanda n = 2	Profilaxis individualizada n = 31
TAS total	0,85 (0,00; 2,25)	2,91 (1,35; 5,40)	3,41 (0,00; 6,82)	22,16 (13,86; 30,46)	1,90 (0,50; 3,90)
TAS espontáneos	0,27 (0,00; 1,87)	2,05 (0,43; 2,52)	3,13 (0,00; 6,25)	11,83 (10,88; 12,77)	0,40 (0,00; 0,90)
TAS articulares	0,57 (0,00; 1,95)	1,65 (0,58; 2,58)	3,13 (0,00; 6,25)	9,65 (6,25; 13,05)	0,76 (0,00; 1,87)

TAS: tasa anualizada de sangrados; RIC: rango intercuartílico. \*Los pacientes podían estar incluidos en >1 grupo de tratamiento.

**PC-454 Déficit de factor XIII: experiencia de un centro**

**Moretó Quintana A., Sierra Aisa C., Díez Zubía H., Roldán Galiacho V., García Ruiz J. C.**

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo, Vizcaya

**Introducción:** El déficit de factor XIII/C es una coagulopatía rara de herencia autosómica recesiva. Su incidencia se estima en 1-2/1.000.000 habitantes. Se manifiesta con sangrado, retraso en la cicatrización de heridas y abortos de repetición. El riesgo de sangrado intracraneal es particularmente elevado, así como el sangrado por el cordón umbilical en recién nacidos. El diagnóstico y tratamiento precoz de esta entidad son claves para evitar la aparición de sangrados que conlleven riesgo vital.

**Casos clínicos:**

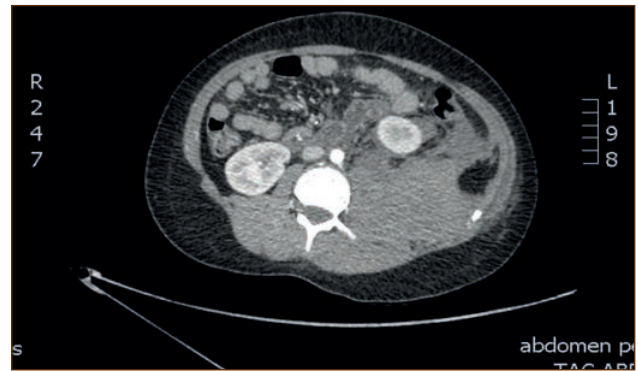
*Caso clínico 1:* Mujer de 66 años. Diagnosticada de déficit de FXIII en 1978. Antecedentes familiares: abuela fallecida por hemorragia postparto gemelar. Madre y hermana menstruaciones abundantes. Antecedentes personales: Historia de hemorragias graves desde la infancia: hematomas en extremidades, hematoma abdominal que precisó intervención quirúrgica, epistaxis, menstruaciones abundantes. Extirpación de ambos ovarios por embarazos extrauterinos. Hematoma cerebral de fosa posterior en 1982. Hematoma cerebeloso de región occipital. Hepatitis C por hemoderivados. En 1984 se inició tratamiento profiláctico con plasma. Desde 1993 recibe tratamiento profiláctico con concentrado de factor XIII plasmático. Desde que inició la profilaxis no ha presentado ningún episodio hemorrágico importante

*Caso clínico 2:* Varón de 14 años de edad. Antecedentes familiares: Sin interés. Padres no cosanguíneos. Antecedentes personales: Sangrado abundante con la caída del cordón umbilical. Hematomas espontáneos de repetición desde el nacimiento. Sangrado tras caída de dientes. En 2012 rotura fibrilar de glúteo. En 2014 importante hematoma en triángulo de Scarpa izquierdo y gran hematoma retroperitoneal izquierdo (Figura 1) que requirió drenaje mediante cirugía. Durante este episodio se realizó el diagnóstico del déficit de factor XIII y se inició tratamiento con concentrado de factor XIII plasmático y posteriormente se ha mantenido con profilaxis. Desde entonces no ha presentado clínica hemorrágica.

*Caso clínico 3:* Niña de 20 meses (hermana de paciente de caso clínico 2), diagnosticada a los 11 días de vida de déficit grave de Factor XIII tras sangrado a nivel de cordón umbilical. Se realizó una ecografía cerebral y abdominal para descartar otras hemorragias. La ecografía mostró alteraciones por lo que se realizó una RMN cerebral que mostraba lesiones de aspecto hemorrágico petequial en lóbulo frontal derecho, sustancia blanca y subependimarias temporales izquierdas. Se inició tratamiento con plasma y posteriormente al confirmar el diagnóstico, concentrado de factor XIII plasmático. Desde entonces se mantiene asintomática.

*Caso clínico 4:* Niña de 24 meses diagnosticada a los 16 días de vida de déficit severo de Factor XIII tras presentar sangrado a nivel de cordón umbilical. Antecedentes familiares sin interés. Desde el diagnóstico ha recibido profilaxis con concentrado de factor XIII plasmático, estando asintomática.

**Discusión:** El déficit de factor XIII es una coagulopatía infrecuente, a menudo infradiagnosticada dada la ausencia de alteraciones en las pruebas básicas de coagulación. Es importante descartarla en pacientes que presenten sangrado importante sin causa aparente cuando se hayan excluido otras alteraciones de la hemostasia (enfermedad de von Willebrand, trombocitopatías etc.). En nuestra experiencia hemos comprobado que el sangrado a nivel de cordón umbilical es una manifestación habitual, por lo que ante este dato se debe solicitar una dosificación de factor XIII.



**Figura 1.** Hematoma retroperitoneal.



# Publicación



## Conceptos básicos en hemostasia

### PB-135 Causas de prolongación aislada del tiempo de tromboplastina parcial activado: experiencia en un hospital de referencia en hemostasia

Pérez Cases A., Vilalta Setó N., Llobet Lorente D., Vallvé Fornieles C., Fontcuberta Boj J.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) mide el tiempo necesario para que una muestra de plasma coagule tras ser expuesta a sustancias activadoras de la vía intrínseca y común de la coagulación.

Algunos pacientes presentan un TTPA alargado de forma aislada. Las causas más frecuentes suelen ser: hemofilia A o B, deficiencias de factores de la vía intrínseca y vía común de la coagulación (XII, XI, X, V) adquiridas o hereditarias o presencia de inhibidores como el anticoagulante lúpico.

**Objetivo:** Determinar las causas de un alargamiento aislado del TTPA (> 1,3) en un hospital de referencia en hemostasia.

**Método:** Hemos analizado 224 pacientes consecutivos con un TTPA alargado que se han estudiado en nuestro centro durante el año 2016. Todos los casos presentaban tiempos de protrombina y trombina normales. A todos los pacientes se les aplicó el mismo criterio. Primero, se detectaba la presencia de anticuerpo lúpico (AL) mediante dos técnicas diferentes: tiempo de víbora de Russell y el tiempo de Silica. Si el resultado era negativo, se buscaba la presencia de un inhibidor de la vía intrínseca. Si la muestra no presentaba inhibidor se dosificaban los factores VIII, IX, XI i XII, incluidos en la vía intrínseca.

**Resultados:** La causa más frecuente de TTPA alargado de forma aislada en nuestro estudio ha sido la presencia de AL (81,3%). De los 182 casos de LA positivo, 108 (59,3%) muestras fueron positivas por las dos técnicas, 34 (18,7%) fueron positivas solo por la técnica de Russell y 40 (22%) solo por la técnica de Silica (Figura 1).

El ensayo con inhibidor fue positivo en 5 casos (2,2%) debido a la interferencia por anticuerpos monoclonales en plasma. El alargamiento de TTPA debido a una deficiencia de factor se objetivó en 37 (16,5%) casos, todos ellos ya conocidos: 24 casos de hemofilia A, 2 casos de hemofilia B, 6 debidos a un déficit del factor XI y 5 por déficit del factor XII (Figura 2).

#### Conclusiones:

- Nuestro estudio sugiere que la principal causa de TTPA alargado de forma aislada en nuestro centro puede corresponder a un fenotipo con tendencia trombótica subyacente, dado que la mayoría de casos se deben a la presencia de un anticoagulante lúpico.
- Nuestros datos sugieren que utilizando las dos técnicas (Russell y Silica) detectaremos la mayoría de casos de LA.
- Utilizando unos criterios estandarizados (panel) para el estudio del TTPA alargado podemos realizar un estudio completo optimizando la muestra del paciente sin necesidad de otros estudios complementarios.

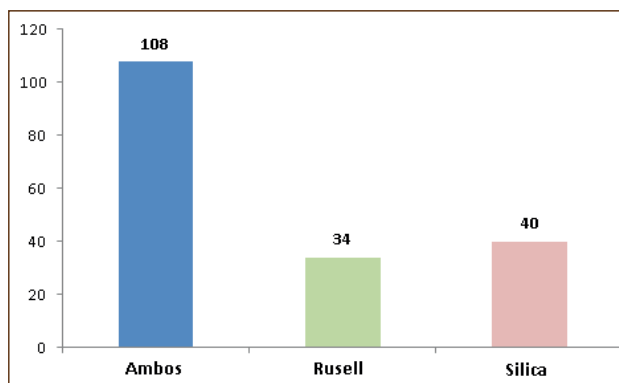


Figura 1

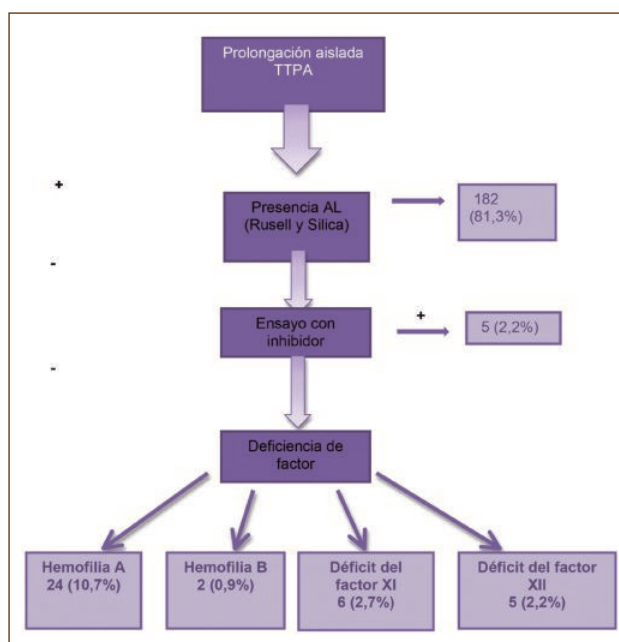


Figura 2

### PB-136 Variabilidad entre el acceso venoso utilizado (Vacutainer® vs. palomilla) y el resultado del tiempo de tromboplastina activado (TTPa) obtenido

Díaz Jordán B. L.<sup>1</sup>, Frigal Ruiz A. B.<sup>2</sup>, Romero Pino M. J.<sup>2</sup>, Lucendo Villarín A.<sup>3</sup>, Arias Arias Á.<sup>4</sup>, López-Quiñones Pimentel A. R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Público Gutiérrez Ortega. Valdepeñas, Ciudad Real. <sup>2</sup>Hospital Virgen de Altagracia. Manzanares, Ciudad Real. <sup>3</sup>Hospital Público General de Tomelloso. Tomelloso, Ciudad Real. <sup>4</sup>Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

**Introducción:** La mayoría de los errores de laboratorio ocurren en la fase preanalítica, los cuales suelen estar relacionados con

la técnica de extracción de sangre, siendo el estudio del tiempo de tromboplastina activado (TTPa) alterado una de las principales causas de consulta hematológica especializada (generalmente en contexto de estudio prequirúrgico).

**Objetivo:** El objetivo del presente estudio es determinar el impacto del dispositivo y la técnica utilizada (Vacutainer® vs. dispositivo de mariposa) en la extracción de sangre de una vena periférica para la determinación del tiempo de tromboplastina activado (TTPa).

**Métodos:** Se han analizado de forma prospectiva y multicéntrica desde junio de 2016 un total de 40 voluntarios sanos mayores de 18 años (sin alteración conocida en el estudio de hemostasia o con coagulopatías congénitas o adquiridas). Se extrajeron muestras de forma aleatoria tanto en brazo derecho como izquierdo con ambos dispositivos de venopunción (Vacutainer® sin alargadera vs. palomilla con alargadera). Se recogieron datos epidemiológicos y solo se introdujeron al estudio muestras correctamente extraídas.

**Resultados:** De la población estudiada, la mediana de edad fue 42,9 años (intervalo 27-58 años), siendo de ellos 25 (62,5%) mujeres. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de TTPa de Vacutainer® vs. TTPa palomilla ( $p = 0,013$ ) comparados de manera pareada, evidenciándose además correlación estadísticamente significativa y positiva entre ambos valores analizados ( $\rho = 0,943$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 1). El TTPa fue mayor en palomilla vs. Vacutainer® en 28 pacientes (70%), mientras que fue menor en 12 pacientes (30%). La diferencia media de TTPa fue de 0,388 a favor de la palomilla. Estas diferencias se observan de manera significativa en las mujeres (33,8 (4,4) vs. 34,1 (4,4);  $p = 0,027$ ), pero no en los hombres (33,3 (2,8) vs. 33,9 (4,6);  $p = 0,279$ ). No se observaron diferencias entre brazo izquierdo y brazo derecho ( $p = 0,372$ ).

**Conclusiones:** Existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de TTPa obtenidos según el dispositivo de venopunción utilizado (siendo el resultado mayor con la palomilla), resultando esta variabilidad determinante a la hora de valorar la hemostasia (especialmente desde la consulta hematológica y el prequirúrgico).

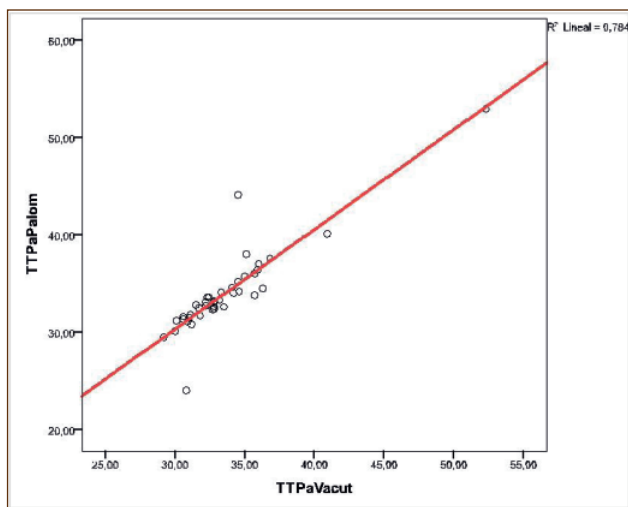


Figura 1

## Diátesis hemorrágica

### PB-137 Detección de enfermedad de von Willebrand adquirida en angiodisplasia de colon

Bustins Tarrats A.<sup>1</sup>, Marull Arnall A.<sup>2</sup>, Costa Climent P.<sup>2</sup>, Díaz Santa J.<sup>1</sup>, Coll Jordà R.<sup>1</sup>, Sagüés Serrano M.<sup>1</sup>, Jiménez Romero O.<sup>2</sup>, Serrando Querol M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. ICO Girona. Girona. <sup>2</sup>Laboratori Clinic Territorial ICS Girona. Girona

**Introducción:** El síndrome de von Willebrand adquirido (SVWA) es un cuadro hemorrágico caracterizado por anomalías biológicas similares a la enfermedad de von Willebrand hereditaria, asociadas a patología subyacente (patología vascular; SD linfoproliferativos, SD mieloproliferativos, patología autoinmune, neoplasias, fármacos). Ocurre generalmente en pacientes de edad avanzada, sin antecedentes de anomalías hemorrágicas. Es una enfermedad de prevalencia desconocida (0,04%). Se considera una patología rara probablemente infradiagnosticada, con menos de 300 casos descritos en la literatura. Se han descrito 3 posibles mecanismos causales: presencia de anticuerpos, inhibidores o no, que forman complejos con el factor Willebrand; absorción del VWF en clones de células malignas e incremento en la proteólisis de multímeros del VWF de alto peso molecular. Los mejores tests diagnósticos son los que se basan en la detección de los niveles del VWF funcional (ensayo del cofactor de la ristocetina o capacidad de unión al colágeno) anormalmente bajos, en comparación a niveles del antígeno de VWF; y en la demostración de la desaparición selectiva de los multímeros de VWF de alto peso molecular. El estudio molecular es imprescindible para confirmar que no se trata de enfermedad hereditaria.

**Caso clínico:** Paciente varón de 68 años, que acude a Urgencias por disnea de esfuerzo, palpitaciones, astenia y lipotimia. En la analítica presenta anemia severa con valor Hb 4,4 gr/dl, VCM 97,5 fl, HCM 27 pg, CHCM 28g/dL, reticulocitos 12%. Serie blanca y plaquetas dentro de la normalidad. Test antiglobulina directa (AGD) negativa.

Se orienta el caso como posible hemorragia aguda. Para descartar el origen digestivo, se realiza endoscopia digestiva hallándose una lesión angiodisplásica situada en duodeno como posible lesión hemorrágica, esclerosada con etoxiesclerol (clip en el centro lesional). El episodio se resuelve, observándose posteriormente TTPa alargado, ratio 1,5, manteniéndose posteriormente. Ampliamos estudio de alteración de hemostasia, estudio de enfermedades autoinmunes, gammapatía monoclonal y neoplasias con los siguientes resultados: detección factor von Willebrand 6%, VWF:RCo 4%, factor VIII 12%, sin alteraciones del resto de parámetros. El estudio genético muestra ausencia de mutación del gen VFW confirmándose el SVWA. El paciente no ha presentado episodios hemorrágicos graves espontáneos hasta la fecha (en una ocasión, por procedimiento odontológico, precisó de la administración de factor VIII rico en VWF cada 12 horas y tratamiento con ácido tranexámico vía oral durante 48 horas por sangrado leve). Sigue controles cada 6 meses en nuestro centro.

**Discusión:** El síndrome de von Willebrand adquirida (SVWA) es una entidad poco frecuente que generalmente se manifiesta clínicamente cuando acontece un desafío al sistema homeostático; es heterogéneo y de etiología múltiple. Se deberían distinguir las alteraciones adquiridas del FVW del SVWA, estando presente manifestaciones hemorrágicas en este último. Es muy importante un diagnóstico precoz y la instauración del tratamiento adecuado para prevenir complicaciones hemorrágicas severas. El tratamiento con éxito de la enfermedad o proceso subyacente va asociado frecuentemente a la corrección del SVWA. El pronóstico depende de la patología subyacente asociada a la enfermedad. Dada la escasa experiencia en este campo, es conveniente reunir estos casos en el registro internacional y/o nacional.

**PB-138 Hemofilia adquirida en un paciente con artritis reumatoide y antecedentes de TEPA idiopático**

Solé Magdalena A., Ávila Idrovo F., Caro Gómez A., Soto Ortega I., Martínez Carballeira D., Bernardo Gutiérrez A.  
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias

**Introducción:** La hemofilia adquirida es una enfermedad autoinmune poco frecuente producida por el desarrollo de un autoanticuerpo contra el factor VIII. Se suele presentar como una hemorragia espontánea y grave en un paciente de edad avanzada sin historia de coagulopatía previa. El sangrado suele ser extenso, muco-cutáneo con equimosis o hematomas que pueden llegar a ser fatales. En el 50% de los casos se asocia a otras entidades como fenómenos autoinmunes (15%, LES, AR), neoplasias (15%), embarazo/postparto (10%), fármacos (3-5%). En el 50% restante no es posible identificar una etiología concreta. Presenta tendencia a la cronicidad y un alto riesgo de recaídas. Tiene alta mortalidad asociada a la hemorragia y toxicidad del tratamiento. Analfiticamente, se caracteriza por un TTPa prolongado, que no corrige con la prueba de mezclas y unos niveles de factor VIII disminuidos. Se trata con agentes *bypass* (FVIIr o CCPa), así como inmunosupresores para erradicar el inhibidor.

**Caso clínico:** Mujer de 87 años con HTA, DM tipo 2 y artritis reumatoide con mal control, con antecedente de TEPA idiopático 2 años antes, que acude a Urgencias por equimosis extensa en miembros y abdomen tras traumatismo. En la analítica presenta hemoglobina de 6,1 g/dL y TTPa alargado con unas pruebas de mezclas sin corrección. Se descartó anticoagulante lúpico, se dosificó el factor VIII (0,8%) y se cuantificó el inhibidor (4,74 UB). Se inició tratamiento con Novo-seven® (4 mg/6 horas) y esteroides (1,5 mg/kg/día). Dada la evolución tórpida inicial y descartadas otras causas de base se asoció Rituximab® (375 mg/m<sup>2</sup>/4 dosis). Presentó mejoría de la clínica hemorrágica, con un descenso en el título de inhibidor, aumento en los niveles de factor VIII y normalización de la hemoglobina; lo que permitió descender la dosis de factor VIIr hasta su suspensión. Recibió tratamiento con FVIIr 4 mg/6 horas durante 30 días, 4 mg/8 horas durante 9 días y 4 mg/12 horas durante 8 días, alcanzando al alta unos niveles de FVIII del 17% y un inhibidor de 0,45 UB.

**Discusión:** La hemofilia adquirida es una patología infrecuente y potencialmente fatal que en un 15% de los casos se asocia

a enfermedades autoinmunes. Requiere tratamiento precoz con agentes *bypass* (FVIIr o CCPa) e inmunosupresores, siendo fundamental el tratamiento de la enfermedad de base. El tratamiento de primera elección es la combinación de prednisona y ciclofosfamida. Como segunda línea o en aquellos pacientes que no puedan recibir ciclofosfamida, se emplea Rituximab®. La paciente no presentó clínica trombótica en ningún momento a pesar del antecedente de tromboembolismo pulmonar, y la tolerancia al tratamiento recibido (prednisona, factor VIIr y Rituximab®) fue excelente sin complicaciones (Figuras 1-3).

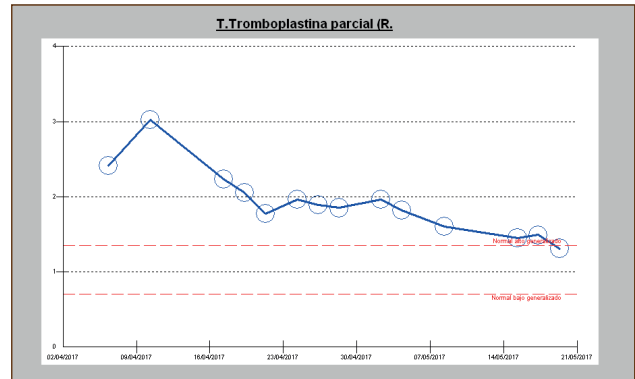


Figura 1

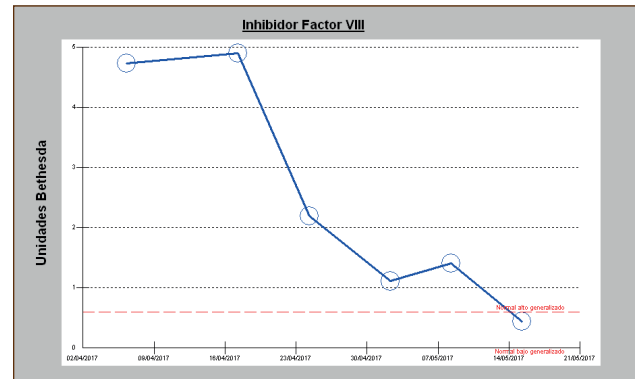


Figura 2

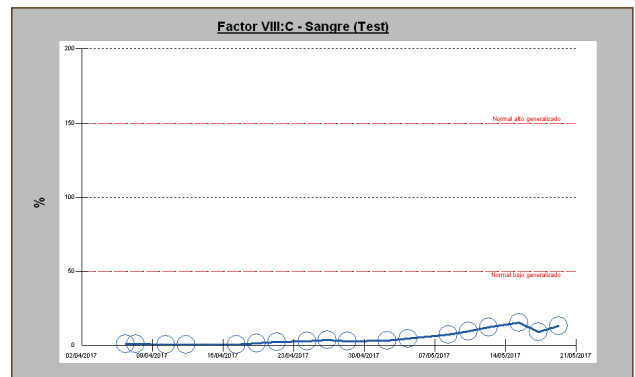


Figura 3



## Bibliografía recomendada

1. Ceresetto JM, Duboscq C, Fondevila C, et al. Hemofilia adquirida (inhibidor adquirido del factor VIII). Medicina (B. Aires) [Internet] 2015;75(4):231-8 [citado 2017 mayo 03]. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802015000400009&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802015000400009&lng=es).

### PB-139 Déficit de factor II asociado a anticoagulante lúpico (AL) en la infancia

Díez Zubia H., Moretó Quintana A., Sierra Aisa C., Vara Pampliega M., García Ruiz J. C.

Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo, Vizcaya

**Introducción:** El déficit adquirido de protrombina asociado a un AL es una entidad rara en niños. Muchos casos ocurren tras infecciones víricas y suelen ser transitorios. Puede cursar con hemorragias graves por lo que un diagnóstico rápido es fundamental.

Por otro lado, la presencia de un AL en niños es relativamente común y hay que sospecharlo ante un APTT alargado.

**Caso clínico:** Niña de 5 años que acude al Servicio de Urgencias por lesiones purpúricas. Antecedentes personales: hipertrofia adenoidea pendiente de cirugía. No otros antecedentes de interés. Acude por aparición en 24-48 horas de lesiones purpúricas de diferentes tamaños en EESS y EEII junto con tumefacción en rodilla izquierda y rechazo a la deambulación en las últimas 3 horas. 6 días antes había tenido un episodio autolimitado de diarrea con fiebre. *Pruebas complementarias:* Se realiza hemograma y estudio de coagulación donde se objetiva: APTT 62 s, IP 42%. Fibrinógeno y resto del análisis sin hallazgos significativos. Revisando la historia clínica, la paciente tenía un estudio básico de coagulación normal 3 meses antes (Tabla I).

Se realizó una ecografía de rodilla en la que se descartó hemartros o complicación local. A pesar de que la dieta de la niña era correcta y variada, se administraron 2 ampollas de vitamina K iv para descartar coagulopatía secundaria a déficit de dicha vitamina. El estudio de coagulación a las 12 horas no mostró mejoría: APTT 64 s, IP 40%. En la dosificación de los factores de coagulación (XII, XI, IX, VIII, V, VII, X y II), se observó un F II: 11%. Resto sin alteraciones significativas (Tabla I). A los 5 días se repitió la dosificación del FII, siendo del 50%. Además se detectó un AL positivo. Se etiqueta el cuadro clínico de un déficit de F II adquirido, asociado a AL probablemente en relación a hipertrofia adenoidea. La paciente evoluciona favorablemente con resolución de las lesiones purpúricas y de la tumefacción de la rodilla, sin nuevos datos de sangrado. Está pendiente de realizar estudio de autoinmunidad y de adenoidectomía.

**Discusión:** El déficit adquirido del F II en la infancia es una entidad muy rara. Normalmente se asocia a estados de autoinmunidad. Ante un alargamiento del APTT en la infancia, hay que sospechar la presencia de un AL. Un correcto diagnóstico es fundamental ya que la presencia del AL puede mantenerse en el tiempo y provocar complicaciones hemorrágicas cuando se asocia a déficit de la protrombina.

Tabla I. Evolución analítica

	20/02/2017 (09:00 h)	19/05/2017 (22:41 h)	20/05/2017 (10:00 h)	24/05/2017 (09:00 h)
APTT	28 s	62 s	64 s	63 s
IP	75%	42%	40%	69%
Fibrinógeno	256	381	393	368
T. Trombina	-	0,94	0,91	0,88
Test de mezclas	-	No valorable	Corrige IP No corrige APTT	-
F II	-	11%	12%	50%
Inhibidor F II	-	-	-	Negativo
AL (DRVV ratio normalizado)	-	Muestra insuficiente	-	2,44

### PB-140 Hemofilia B adquirida en edad pediátrica: a propósito de un caso

Castañón Fernández C., Caro Gómez A., Zanabili Al-Sibai J., Morais Bras L., Arias Fernández T., Ávila Idrovo L. F., Solé Magdalena A., Zambrano Márquez W. J., Soto Ortega I., Bernardo Gutiérrez Á.

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias

**Introducción:** La hemofilia adquirida (HA) es una coagulopatía hemorrágica inmune adquirida infrecuente, secundaria a la aparición de autoanticuerpos que inactivan de forma incompleta a la actividad de un factor de coagulación. La forma más frecuente es la secundaria a inhibidores frente al factor VIII. La mitad de los casos son etiquetados de idiopáticos. La otra mitad de los casos están relacionados con enfermedades autoinmunes, neoplasias, embarazo/postparto, fármacos, patologías dermatológicas e infecciosas.

**Caso clínico:** Presentamos el caso de una niña de 7 meses con hematoma extenso frontal junto a alargamiento aislado del TTPa. *Antecedentes:* frenotomía sublingual a los 2 meses. No antecedentes personales ni familiares de diátesis hemorrágica. *Exploración física:* bultoma de 4 cm de diámetro bien delimitado, sin otros hallazgos. *Análítica:* Hb 11,4 g/L, resto normal; Bioquímica normal; TP: 94%, TTPa: 61,2 seg (confirmado), TTPa r: 2,05, Fibrinógeno derivado: 326 mg/dL, TT r: 1,21, TReptilase r: 1,11; Dosificación de la vía intrínseca: factor IX: 9,7%, resto normal. Prueba de mezclas: no corrige. Inhibidor factor IX: 0,00 UB. Niveles de factor tras administración del benifix a los 20 minutos: 35%. Prueba de Kasper: 0,84. Serología, anticoagulante lúpico y *screening* de enfermedades autoinmunes: negativo. Estudio genético: cariotipo XX, sin mutaciones. RMN cráneo: hematoma frontal (56 x 10 x 123 mm). Ecografía abdomino-pélvica: normal. Niveles de factor IX de familiares: madre 77,7%, padre 94%, hermano 70,8%, hermana 62,3%. *Resultados:* Niña de 7 meses que acudió por aparición de bultoma frontal, espontáneo y de rápido crecimiento, compatible con hematoma subcutáneo, asociado a TTPa

alargado y niveles descendidos de factor IX. Se inició tratamiento con Novoseven®, con buena respuesta en un primer momento, con cese de la anemización y crecimiento del hematoma. Sin embargo, se decidió cambio a Benefix® (44U/Kg de peso) ante la escasa mejoría posterior. Las pruebas genéticas, la “no corrección” de la prueba de mezclas, la pobre recuperación a los 20 minutos de la administración del Benefix® a dosis altas y la positividad del test de Kasper, irían a favor de que se tratase de un inhibidor específico. Se manejó como una HA B y se inició corticoesteroides a altas dosis (1 mg/kg c/24h). Desde entonces, presentó buena evolución con resolución del bultoma y recuperación de la hemoglobina. Actualmente, presenta niveles de factor IX del 64% sin tratamiento.

**Discusión:** Revisada la bibliografía solo unos pocos casos de HA B se han descrito hasta la actualidad (< 30 casos en edad pediátrica desde 1979). La atención terapéutica se centra en el diagnóstico precoz y erradicación de anticuerpos con tratamiento inmunosupresor y control del sangrado agudo, principal causa de mortalidad, con tratamiento hemostático con agentes *bypass*. Sería interesante establecer un registro con el fin de evaluar mejor el impacto real y el seguimiento de los pacientes a largo plazo, permitiendo comprender la fisiopatología de esta anomalía y su evolución. En conclusión, ante un síndrome hemorrágico asociado con un TTPA alargado aislado, se debe tener siempre presente este diagnóstico (Figuras 1 y 2).



Figura 1

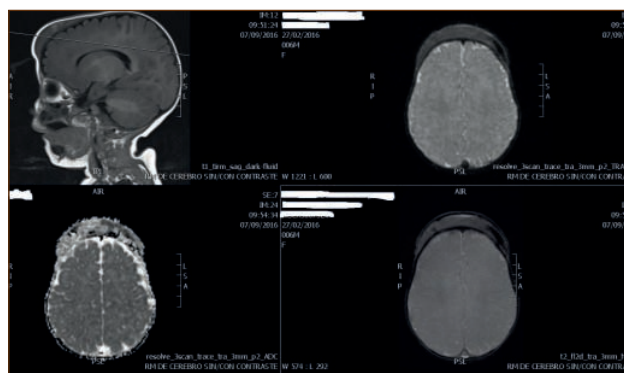


Figura 2

## PB-141 Hematoma lingual y sublingual en paciente en tratamiento con acenocumarol

Daza Pozo S., Rollón Simón N., Rodríguez Alen A., Rodríguez Hidalgo A., Moreno Ramírez S., Parrilla Navamuel L., Botón Contreras E., Cuesta Tovar J.

Hospital Virgen de la Salud. Toledo

**Introducción:** Los fármacos antivitaminas-K siguen siendo una de las terapias anticoagulantes más empleadas hoy en día. Sus efectos adversos más frecuentes son las complicaciones hemorrágicas. El hematoma lingual y sublingual espontáneo secundario al uso de estos fármacos es una complicación poco frecuente pero que puede llevar a riesgo vital en caso de evolución hacia obstrucción completa de la vía aérea. A pesar de la gran cantidad de pacientes anticoagulados, tan solo se registran en la literatura una docena de casos con esta complicación y, de ellos, la mayoría estaban tomando warfarina, y tan solo tres, acenocumarol.

**Caso clínico:** Presentamos el caso de una mujer de 91 años en tratamiento anticoagulante con acenocumarol desde hace un año por diagnóstico de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. La paciente es derivada a Urgencias por un cuadro de edema de lengua progresivo en las últimas 24 horas sin traumatismo, laceración o cuerpo extraño involucrado. El día previo a la consulta presentaba un control de tratamiento anticoagulante con INR de 4 sin clínica hemorrágica. A su llegada al Servicio de Urgencias de nuestro hospital la paciente presentaba un importante hematoma lingual y sublingual que imposibilitaba la movilización de la lengua y con ello el habla. No presentaba dificultad respiratoria. Se realizó una nasofibroscoopia en la que no se objetivó edema de Cavum y la lengua no producía obstrucción de la vía aérea. La epiglotis y glotis eran móviles con adecuado espacio (Figura 1). En el estudio de coagulación básico a su llegada presentaba un INR 7,3, tiempo de Cefalina (TTPA) de 89,7 seg. (control de 30 seg.), fibrinógeno (derivado) 444 mg/dl y  $299 \times 10^9/L$  plaquetas. Indicamos reversión de tratamiento anticoagulante con 10 mg de vitamina K i.v. y 1.200 UI de concentrado de complejo protrombínico. Control de coagulación a las 2 horas con resolución de las alteraciones previas: INR 1,0, TTPA 36,9 seg., fibrinógeno 547 mg/dl,  $303 \times 10^9/L$  plaquetas. La paciente permaneció las siguientes 24 horas en observación, sin complicaciones durante su

estancia, presentó ligera disminución del hematoma y el control de coagulación del día siguiente persistía sin alteraciones. Por ello se decidió darle el alta, con observación domiciliar, y suspender la anticoagulación oral tras valorar riesgo-beneficio.

**Discusión:** La reversión urgente del tratamiento anticoagulante ante un hematoma lingual o sublingual es clave para el manejo de estos pacientes. En ocasiones la obstrucción de la vía aérea es tal que ni siquiera es posible realizar una adecuada intubación orotraqueal y hay que proceder a traqueostomía o cricostomía de urgencia. En el caso de los dicumarínicos, el tratamiento de elección es la vitamina K así como plasma fresco congelado o concentrados de complejo protrombínico. En general, la evolución normal del hematoma es a la resolución espontánea una vez se ha normalizado por completo la coagulación.



Figura 1

### PB-142 Bazedoxifeno en enfermedad de Rendu-Osler-Weber. Experiencia en nuestro centro

López Díaz M., Iglesias Varela R., Cuenca Aprell C. A., Sastre Moral J. L.

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

**Introducción:** La enfermedad de Rendu-Osler-Weber (ROW) se trata de una enfermedad autosómica dominante, con una penetrancia del 97%, caracterizada por telangiectasias mucocutáneas, epistaxis y sangrados digestivos recurrentes y por el desarrollo de malformaciones arteriovenosas. El diagnóstico inicial de dicha enfermedad continúa basándose en la presencia de signos clínicos compatibles junto con la historia familiar y el test genético. El 95% de los afectados presentan epistaxis recurrentes, con edad media de comienzo en la tercera década e incremento progresivo del sangrado nasal en frecuencia y severidad.

**Objetivos:** Existen pocos datos sobre el pronóstico de pacientes con ROW. Pese a que estos pacientes se ven afectados por sangrados recurrentes y otras complicaciones, un tratamiento adecuado debe lograr que tengan una buena calidad de vida y una expectativa de vida similar a la de la población general. No existe un tratamiento curativo de la enfermedad. El principal procedimiento adoptado con estos pacientes es el tratamiento sintomático del sangrado oral y nasal mediante cauterización con láser o embolización con etanol, junto con la prevención de las posibles complicaciones mediante el uso de antifibrinolíticos, transfusiones sanguíneas y también hierro oral o intravenoso para prevenir el déficit secundario al sangrado. Para reforzar la pared vascular y disminuir la formación de vasos anómalos suele recurrirse al uso de estrógenos y otras medidas poco eficaces y con efectos secundarios tales como la talidomida y bevacizumab, obteniendo resultados dispares. En la actualidad, ninguna de estas medidas terapéuticas está consolidada de forma estándar. Bazedoxifeno (Conbriza®) pertenece a una familia de compuestos conocidos como moduladores selectivos del receptor de estrógenos. Su indicación actual preferente es la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Este fármaco actúa tanto como agonista y/o antagonista del receptor estrogénico, dependiendo del tipo de célula, del tejido y de los genes diana, aumentando la densidad mineral ósea. Basados en este mecanismo de acción, con la hipótesis de mejorar la consistencia de la pared vascular hemos considerado oportuno presentar este estudio a algunos de nuestros pacientes con enfermedad de ROW moderada.

**Material y métodos:** Desde marzo de 2015 hasta mayo de 2017, hemos ofrecido tratamiento con Conbriza® a algunos pacientes con ROW moderada, de los cuales, tres han firmado el consentimiento informado y aceptado el tratamiento. Se ha administrado Conbriza® a dosis de un comprimido al día vía oral de forma continuada.

**Resultados:** En los resultados, no hemos observado efectos adversos relevantes, ni interrupciones del tratamiento ni tampoco problemas de tolerancia. Los pacientes han reportado una mejoría relevante en su calidad de vida. Como aspectos objetivos más significativos observamos una disminución de la epistaxis y otros sangrados con la consecuente bajada de visitas al servicio de urgencias. Así mismo, objetivamos una disminución del uso de antifibrinolíticos y una disminución de las necesidades de hierro para mantener unas cifras aceptables de hemoglobina.

**Conclusiones:** En nuestra apreciación preliminar observamos que Conbriza® es un fármaco muy bien tolerado que permite una mejoría subjetiva y objetiva en estos pacientes con enfermedad de Rendu-Osler-Weber moderada, por lo que consideramos que sería interesante su aplicación en futuros pacientes de nuestro centro.

### PB-143 Hemofilia adquirida idiopática que debuta con hemartros y hematomas

Ferrero-Campos A., Marzo C., Lemes M., Gázquez I., Clotet X., Casals M., Garcia-Cerecedo T.

Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

**Introducción:** La hemofilia A adquirida es un trastorno de naturaleza autoinmune debido al desarrollo de autoanticuerpos específicos contra el factor VIII de la coagulación, y la disminución resultante en la concentración del factor está relacionada con una tendencia hemorrágica importante. Suele presentarse a partir de la edad mediana, en ambos sexos. En ocasiones se puede identificar un diagnóstico subyacente, como cáncer, enfermedad autoinmune o embarazo. Las manifestaciones clínicas típicas son púrpura cutánea extensa y hemorragias internas; las hemorragias articulares son excepcionales al contrario que en la hemofilia congénita. La mortalidad oscila entre el 8 y el 22%, siendo la hemorragia la causa principal de mortalidad precoz y las complicaciones derivadas de los tratamientos de la tardía. El tratamiento incluye el uso de agentes hemostáticos para controlar los episodios hemorrágicos (rFVIIa, CCPa) y el tratamiento erradicador; se recomienda el uso de esteroides asociados o no a ciclofosfamida como tratamiento de primera línea y debe comenzarse tan pronto como se realice el diagnóstico.

**Caso clínico:** Paciente de 79 años con antecedentes de diabetes mellitus y fibrilación auricular (anticoagulada con Sintrom®). El 8 de febrero de 2017 acudió a Urgencias por gran hematoma espontáneo en extremidad superior derecha con INR en rango no supratrapéutico. Se suspendió Sintrom® y se inició dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular. Posteriormente ingresó en

otro centro por hemartros de hombro derecho, realizándose tratamiento conservador y manteniéndose la heparina. El 6 de marzo acudió a Urgencias por hemartros espontáneo en rodilla izquierda de varios días de evolución; se realizó artrocentesis evacuadora sin complicaciones, a pesar de analítica con TTPA de 2,13. Se amplió estudio identificándose la presencia de un inhibidor dependiente de tiempo y de temperatura y un FVIII del 3,6%. Ante el diagnóstico de hemofilia A adquirida se inició tratamiento con corticoides y ciclofosfamida. Durante el ingreso se realizó determinación y cuantificación del inhibidor por el método Bethesda, constatándose su erradicación a las 3 semanas del inicio del tratamiento inmunosupresor. Durante las 5 semanas de ingreso la paciente no precisó transfusión de hemoderivados ni tratamiento hemostático con agentes *bypass*. Se realizó despistaje de neoplasias y enfermedades autoinmunes resultando negativo (Figuras 1 y 2).

**Discusión:** La hemofilia adquirida es una patología infrecuente, aunque su incidencia real podría estar infraestimada dada la falta de registros, el desconocimiento de esta entidad por los profesionales y la complejidad de la confirmación diagnóstica de laboratorio. Por todo ello es difícil desarrollar guías o recomendaciones a partir de niveles de evidencia elevados.

En ocasiones, tiene un debut agudo y fulminante por lo que el diagnóstico y el tratamiento deben realizarse lo más precozmente posible.

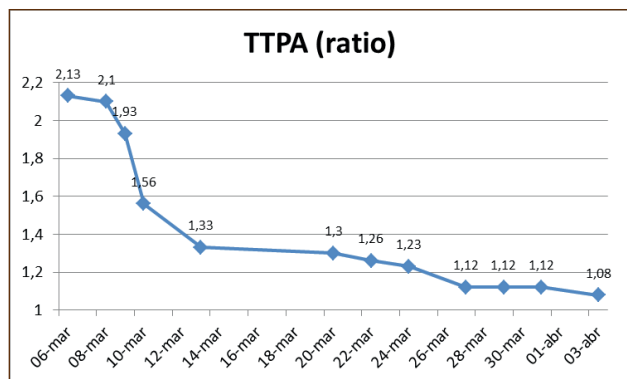


Figura 1

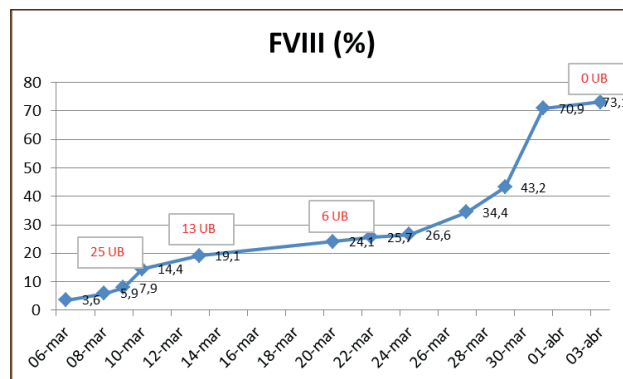


Figura 2

### PB-144 Beneficios de la introducción del FEIBA en paciente con hemofilia A e inhibidor

Ávila Idrovo L. F., Bernardo Gutiérrez A., Martínez Carballeira D., Solé Magdalena A., Morais Bras L., Castañón Fernández C., Arias Fernández T., Zanabali Al-sibai J., Soto Ortega I.

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias

**Introducción:** El sangrado en pacientes con hemofilia A con inhibidor puede ser difícil de controlar y tener consecuencias clínicas graves. La profilaxis con complejo protrombínico activado FEIBA® ha demostrado reducir significativamente el sangrado general y articular, limitando así el daño articular con la consi-

guiente discapacidad; su uso se asoció además con escasos efectos adversos.

**Objetivo:** Describir nuestra experiencia sobre la evolución del título de inhibidor y las manifestaciones hemorrágicas en un paciente con hemofilia A grave.

**Material y método:** Paciente de 7 años de edad, diagnosticado de hemofilia A (HA) grave al mes de vida. Nacido a término en enero de 2010 por parto instrumental con ventosa. El estado de portador de hemofilia de la madre era previamente desconocido. Tras el parto se evidenciaron síntomas neurológicos y cefaloematoma. La tomografía computarizada reveló hematoma subgaleal y subdural en el hemisferio derecho. En el hemograma destacó anemia (Hb 5,7 g/dl) por lo cual el paciente recibió transfusión de



hematíes y craneotomía de emergencia (Tabla I). El paciente desarrolló inhibidor temprano a título alto, después de la exposición al factor de reemplazo. Las serologías virales fueron negativas.

**Resultados:** A los 3 años y 10 meses, se inició la inducción de tolerancia inmune de rescate (ITI) debido a su mala evolución. La respuesta al tratamiento en enero de 2016 (6 años de edad) era pobre. Los episodios hemorrágicos habían aumentado y la infusión de factor VII activado recombinante (NovoSeven®) fue creciendo tanto en frecuencia como en dosis. Debido a un episodio de hemartrosis en la rodilla izquierda con mala evolución, se decidió suspender NovoSeven® y se inició tratamiento con complejo protrombínico activado (FEIBA®) (1000 U/8h). Después de su resolución, se fijó a un régimen de profilaxis de 1000U/día (Figura 1).

**Conclusión:** El inhibidor del FVIII se redujo drásticamente hasta ser prácticamente indetectable, pero sobre todo las manifestaciones clínicas han mejorado drásticamente, con un importante impacto positivo en la calidad de vida del paciente y su familia. En la actualidad, el paciente FEIBA® 1000U cada 48h, dosis que se ha ido disminuyendo paulatinamente a medida que su clínica ha mejorado. En este paciente con pobre respuesta a las estrategias de ITI, la introducción de FEIBA® se asoció con rápido descenso en el título de inhibidor junto con una adecuada profilaxis frente al sangrado.

El uso de FEIBA® a largo plazo puede ser una estrategia útil como agente profiláctico en pacientes hemofílicos A con inhibidor, tanto en los que están en régimen de ITI como en aquellos en que esta haya fracasado, con el objeto de reducir el número de hemorragias articulares y el posterior daño articular y así prevenir la artropatía hemofílica.

**Bibliografía recomendada**

1. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-Inhibitor Coagulant Complex Prophylaxis in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med 365(18):1684-92.

2. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. Blood 2007;109(2):546-51. Epub 2006 Sep 21.

3. Valentino LA. Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia 2010;16(2):263-71. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02126.x. Epub 2009 Dec 16.

4. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia 2014;20(1):65-72. doi: 10.1111/hae.12246. Epub 2013 Aug 1.

5. Ewing N, Escuriola-Ettingshausen C, Kreuz W. Prophylaxis with FEIBA in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. Haemophilia 2015;21(3):358-64. doi: 10.1111/hae.12602. Epub 2015 Jan 21.

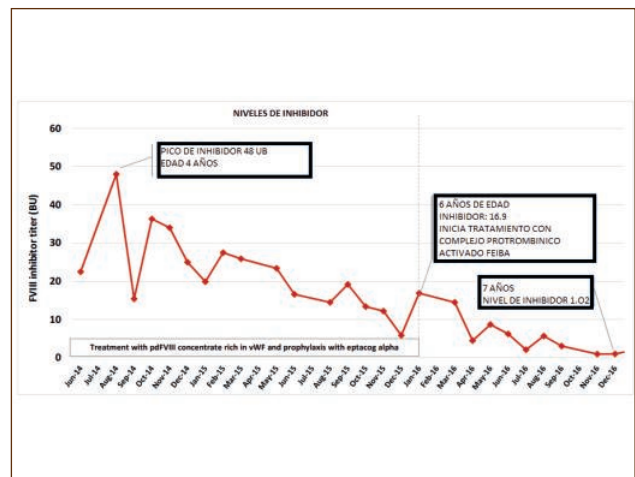


Figura 1

Tabla I. Historia de la enfermedad		
Edad	Signos y síntomas	Eventos clínicos
Nacimiento	Parto a término con complicaciones hemorrágicas (descrito en el texto)	Transfusión de concentrado de hematíes (Hb 5,7 g / dl) y craneotomía de emergencia
13 días	Hematoma en la mano derecha relacionado con el sitio venopunción y equimosis en otros sitios de punción	Interconsulta al servicio de Hematología, por su historia perinatal y antecedentes hasta la fecha
15 días	Paciente diagnosticado de HA grave. Inversión de Intrón 22 FVIII: C: < 1; FVIII: Cr indetectable; Inhibidor: 0 UB	Se inició terapia de reemplazo con octocog alfa (Advate® 200 UI/24h) (Peso del paciente aproximado 3-3,5 kg)
45 días	Después de 23 exposiciones al factor, el paciente desarrolló un inhibidor de baja respuesta (1,07 UB) FVII: C 10,6%	Inició ITI con 500 UI/24 h de eptacog alfa activado (NovoSeven®)
3 años 10 meses	Escasa respuesta de los inhibidores de FVIII con títulos cada vez mayores en el año anterior FVIII: C 0,8%; FVIII: Cr indetectable Inhibidor: 6,8 BU	Suspensión de la administración de FVIII. Cuando el inhibidor alcanzó 6,8 UB, se inició ITI de rescate con concentrado de FVIII derivado de plasma rico en FwW (Fandhi®) 2000 UI/24 h (137 UI/kg) y profilaxis con eptacog alfa 2 mg/48 h
6 años	Pobre respuesta al tratamiento anti-inhibidor	Tratamiento con el complejo protrombínico activado FEIBA
3 años 10 meses	Escasa respuesta de los inhibidores de FVIII con títulos cada vez mayores en el año anterior FVIII: C 0,8%; FVIII: Cr indetectable Inhibidor: 6,8 BU	Suspensión de la administración de FVIII. Cuando el inhibidor alcanzó 6,8 UB, se inició ITI de rescate con concentrado de FVIII derivado de plasma rico en FwW (Fandhi®) 2000 UI/24 h (137 UI/kg) y profilaxis con eptacog alfa 2 mg/48 h
6 años	Pobre respuesta al tratamiento anti-inhibidor	Tratamiento con el complejo protrombínico activado FEIBA



## Plaquetas

### PB-145 Trombocitopenia fetal y neonatal aloimmune: la importancia del diagnóstico

Oliveira F., Costa Pavão C., Moreira A., Viveiros C., Araújo A. L., Fraga C.

Servicio de Hematología. Hospital do Divino Espírito Santo. Ponta Delgada, Portugal

**Introducción:** La trombocitopenia fetal y neonatal aloimmune (TFNA) se caracteriza por la destrucción de las plaquetas fetales o de recién nacidos por aloanticuerpos maternos dirigidos contra antígenos humanos plaquetarios (HPA) heredados del padre. Esta enfermedad es potencialmente catastrófica con el desarrollo de hemorragia cerebral en un 10-30% de los neonatos como resultado de éxito (10%) o de secuelas neurológicas irreversibles (20%). La identificación diagnóstica es crucial para instaurar precozmente un tratamiento eficaz y para su prevención en embarazos posteriores. La confirmación de esta entidad incluye la identificación de la incompatibilidad antígeno plaquetario paterno-materna, detección de aloanticuerpos plaquetarios maternos y el genotipo HPA de los padres.

**Caso clínico:** Embarazada de 28 semanas referenciada a la consulta de Hematología por anemia microcítica e hipocrómica. Durante la anamnesis detectada historia de aborto previo en el primer trimestre y dos embarazos de término con recién nacidos con trombocitopenia neonatal grave transitoria. Primer hijo con petequias generalizadas en el primer día de vida y 8.000 plaquetas con necesidad transfusional. Segundo hijo con aparición de petequias en el segundo día de vida y analíticamente con 18.000 plaquetas habiendo recibido tratamiento con inmunoglobulina. Por desproporción feto-pélvica ambos partos fueron por cesárea. En ambos hijos la trombocitopenia fue transitoria y actualmente se presentan con recuento plaquetar normal. Ante la historia anterior se planteó la hipótesis de TFNA, habiéndose procedido a la investigación de anticuerpos antiplaquetarios, genotipaje plaquetario y *crossmatch* plaquetar entre la embarazada y su marido. La investigación de anticuerpos antiplaquetarios fue positiva, habiéndose comprobado la incompatibilidad embarazada/marido en el antígeno plaquetar HPA1 (embarazada 1b/b y marido 1a/b) con *crossmatch* positivo entre las plaquetas del marido y el suero/plasma de la embarazada. De esta forma y, tras discusión con Obstetricia, se propuso inicio de tratamiento con inmunoglobulina y corticoterapia. En la fecha de inicio de tratamiento, la embarazada refirió la disminución de los movimientos fetales y se realizó ecografía urgente que mostró feto muerto. El análisis histológico de la placenta confirmó un infarto central.

**Discusión:** Este caso retrata la importancia clínica de una historia clínica cuidada y diagnóstico emergente de la TFNA. El tratamiento/profilaxis de esta entidad clínica, asociada a una estrecha vigilancia del embarazo y la programación del parto, son esenciales para el éxito de estos casos.

### PB-146 Trombocitopenia inducida por heparina tipo II: a propósito de un caso clínico

Oliveira F., Pavão C., Moreira A., Viveiros C., Araújo A. L., Fraga C.

Servicio de Hematología. Hospital do Divino Espírito Santo. Ponta Delgada, Portugal

**Introducción:** La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) tipo II corresponde a una complicación potencialmente mortal de la terapia anticoagulante, que ocurre después de la exposición a la heparina no fraccionada o, con menos frecuencia, a la heparina de bajo peso molecular (HBPM). La fisiopatología de la TIH tipo II está asociada a la formación de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4 (PF4), con activación plaquetar, liberación de micropartículas plaquetarias protrombóticas y activación de los monocitos y células endoteliales, resultando en un aumento del riesgo trombótico. La trombocitopenia repentina y/o las complicaciones trombóticas son los principales síntomas y aparecen cinco a catorce días después de la administración del fármaco. La confirmación de esta entidad requiere tanto un cuadro clínico compatible como una demostración *in vitro* de la presencia de anticuerpos activadores de plaquetas por métodos funcionales e inmunológicos.

**Caso clínico:** Hombre de 66 años con antecedentes de carcinoma de próstata, enfermedad renal crónica, enfermedad coronaria, trombo apical del ventrículo izquierdo, miocardiopatía dilatada, hipertensión arterial, dislipidemia y anemia de las enfermedades crónicas, internado por infección urinaria y agravamiento de la insuficiencia renal con necesidad de hemodiálisis. El paciente se presentaba hipocoagulado con ratio internacional normalizado (INR) supra-terapéutico y con sangrado activo por el lugar de inserción del catéter de diálisis, habiéndose realizado el *switch* de la warfarina para HBPM. Once días después del inicio de la HBPM se observó trombocitopenia > 50% del valor basal, asociado al evento trombótico (trombosis venosa profunda del miembro inferior derecho). Por sospechosa de TIH fue suspendida la HBPM e iniciada anticoagulación con fondaparinux (ausencia hospitalaria de argatroban o de danaparoid), con estabilización clínica y analítica posterior. La investigación de anticuerpos anti-PFA/heparina fue positiva (5,5 U/mL), confirmando el diagnóstico de TIH tipo II.

**Discusión:** La sospechosa clínica de los casos de TIH con abordaje de los "4 Ts" (Trombocitopenia, Tiempo de reducción plaquetar después de la exposición a la heparina, Trombosis y otras causas de trombocitopenia) es esencial para el diagnóstico de esta entidad, siendo su confirmación realizada a través pruebas inmunológicas y funcionales.

### PB-147 Trombopenia inducida por heparina: ¿discrimina el score 4Ts a los pacientes con TIH en nuestro centro?

Rivas M., Núñez García A., García Ruiz A., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción:** La trombopenia inducida por heparina es un trastorno poco frecuente, aunque grave, que consiste en la formación de anticuerpos IgG contra el complejo heparina-factor plaquetario 4 (FP4). Esta unión produce una activación plaquetar y de la coagulación, que se traduce en un descenso de la cifra de plaquetas, aumento de los niveles de trombina y, de forma consecuente, en manifestaciones trombóticas, que pueden aparecer tanto en territorio venoso, como arterial, o ambos. Los estudios indican que la TIH afecta entre el 0,2-3% de los pacientes bajo tratamiento con heparina. Aunque puede producirse con cualquier tipo de heparina, está descrito que el riesgo es hasta 10 veces mayor con heparina no fraccionada respecto a HBPM.

**Objetivo:** El diagnóstico clínico se basa, por tanto, en la aparición de trombopenia tras exposición a heparina, junto con aparición de clínica trombótica, existiendo un *score* para calcular la probabilidad de TIH (Tabla I). La confirmación diagnóstica consiste en la detección de anticuerpos anti heparina-PF4. El tratamiento consiste en la suspensión de la heparina y el empleo de un anticoagulante alternativo: inhibidores directos de la trombina (lepirudina, algatrobán, bivalirudina) o heparinoides (danaparinoide, fondaparinux). Se está planteando el nuevo papel que podrían jugar los anticoagulantes de acción directa en estos casos.

**Métodos:** Analizamos de forma retrospectiva los casos sospechosos de TIH en nuestro centro entre los años 2016 y 2017. Hemos recogido el motivo por el que el paciente se encontraba

bajo tratamiento con heparina, el tipo de la misma y los días de exposición a ella, así la aparición de clínica trombótica. Asimismo, hemos investigado otras causas concomitantes de trombopenia, calculando con estos datos el *score* de TIH (Tabla II).

**Resultados:** Se realizó despistaje de TIH en 15 pacientes, en los cuales se había producido trombopenia tras exposición a heparina. De todos ellos, el test dio positivo solo en dos pacientes; ambos presentaban *score* de 6 puntos (alta probabilidad). Sin embargo, el resto de los pacientes presentaban un *score* de 5 o menor. En cuanto a la heparina administrada, en uno de los casos fue sódica, y en el otro enoxaparina. El tiempo de exposición fue variable en ambos casos. En los dos pacientes se confirma aparición de clínica trombótica, en el primer caso, una isquemia aguda de MID, y en el segundo caso, el paciente desarrolló un SAF catastrófico, con trombosis en múltiples localizaciones, arteriales y venosas (cardíaca, ACV, TEP).

**Conclusiones:** El *score* de TIH es un buen discriminante en nuestro centro como diagnóstico. Es preciso hacer un correcto diagnóstico diferencial de otras causas de trombopenia, que son numerosas, ya que un diagnóstico rápido y preciso es esencial para el adecuado manejo de los pacientes.

Nos planteamos que en pacientes con *score* de baja probabilidad deberían investigarse el resto de causas de trombopenia. La realización del test de laboratorio podría reservarse para los pacientes con un *score* intermedio en los que se precisa confirmar o descartar la patología.

Tabla I			
4T	2 puntos	1 punto	0 puntos
<b>Trombocitopenia</b>	Descenso > 50% y nadir $\geq$ 20000/mm <sup>3</sup>	Descenso del 30 a 50% (o > 50% post cirugía) o nadir de 10 a 19000/mm <sup>3</sup>	Descenso menor al 30% o nadir < 10000/mm <sup>3</sup>
<b>Timing del descenso plaquetario</b>	Claro inicio entre los días 5-10, o dentro del 1er día, si estuvo expuesto en los 30 días previos a heparina	Inicio tras el 10º día; descenso en el 1er día de exposición con exposición de 1 a 3 meses previos a heparina	Descenso antes de los 4 días de inicio de heparina, sin exposición reciente
<b>Trombosis u otras secuelas</b>	Trombosis nueva confirmada, necrosis de piel, reacción sistémica después de bolo de heparina	Trombosis progresiva o recurrente; lesiones cutáneas eritematosas no necrotizantes; trombosis sospechada no confirmada	No
<b>Otras causas de trombocitopenia</b>	No aparentes	Posibles	Presentes

Tabla II												
Paciente	Sexo	Edad	PLQ Pre HBPM	PLQ Post HBPM	Motivo ingreso	Motivo HBPM	HBPM	Días exposición	Trombosis	Otras causas trombopenia	Score	Resultado test laboratorio
1	M	67	20000	65000	HDA	FA	Bemiparina	> 10	No	Sepsis	3	Negativo
2	H	43	117000	70000	SCACEST	SCACEST	Enoxaparina	1	Isquemia MMII	No	6	Positivo
3	M	24	137000	40000	Isquemia intestinal	Isquemia intestinal	Tinzaparina	1	No	PTI	3	Negativo
4	M	24	33000	33000	TEP	Isquemia intestinal	Tinzaparina	> 10	TEP	PTI	3	Negativo
5	H	64	142000	42000	Shock séptico	Hospitalización	Enoxaparina	2	No	Sepsis	2	Negativo
6	M	72	54000	44000	NEO ovario	TEP + ACV	Tinzaparina	> 10	No	Quimioterapia reciente	1	Negativo
7	M	65	93000	29000	Hematoma en marcapasos	Prótesis Ao, suspensión Sintrom	No indicado	> 10	No	Sepsis	3	Negativo
8	H	71	102000	17000	Melenas	FA no conocida al ingreso	Bemiparina	> 10	No	Hemorragia	4	Negativo
9	H	38	93000	24000	Trombosis intramiocárdica	TEP	HNF	12	Sí (y previa)	Posible SAF	6	Positivo
10	H	80	173000	67000	Metástasis hepáticas por cáncer colorrectal				No	Metástasis pluripatológico	3	Negativo
11	H	66	854000	13000	Tumor vesical Pt2				No	Shock séptico, peritonitis, cirugía	3	Negativo
12	H	86	226000	69000	Neoplasia de sigma estenosante	Arritmia			No	Shock séptico, peritonitis	3	Negativo
13	M	58	118000	28000	ITU complicada en paciente con marcapasos				No	Pseudotrombopenia por agregación al EDTA, neoplasia vesical con infiltración de recto, pelvis. Quimioterapia	Pseudo-trombopenia	Negativo
14	M	67	80000	10000	Colocación prótesis aórtica mecánica	Prótesis Ao mecánica	HBPM	7 días	No	Fármacos (linezolid, CRDM, shock séptico)	5	Negativo
15	M	72	70000	49000	Trasplante renal (ERC quística)	Profilaxis en inmovilizada	Bemiparina, enoxaparina, hibor		No	Multifactorial (consumo, toxicidad farmacológica, inmunosupresión)	1	Negativo

**PB-148 Revisión de la respuesta a los tratamientos usados en la trombocitopenia inmune primaria. Complicaciones derivadas de los mismos**

Arquero Portero T.<sup>1</sup>, Ladrón de Guevara Saiz A.<sup>2</sup>, Izquierdo Delgado C.<sup>2</sup>, Llamas Sillero M. P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>2</sup>Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

**Introducción:** Por su alta y rápida tasa de respuestas y su bajo coste, la prednisona (PD) sigue siendo la 1.<sup>a</sup> línea en el tratamiento de la ITP. Si bien, un porcentaje de los pacientes perderá la respuesta inicial o necesitará dosis continuadas para mantener plaquetas > 30x10<sup>9</sup>/L, siendo necesario el uso de sucesivas líneas de tratamiento. Además, a pesar de su eficacia, no están exentos de efectos adversos (EA).

**Objetivo:** El objetivo del estudio es evaluar la respuesta a las diferentes líneas, así como describir las complicaciones derivadas de los mismos.

**Métodos:** Se incluyeron 64 pacientes > 18 años diagnosticados entre 2003-2015 y de los que se disponía de seguimiento > 12 meses. La respuesta fue definida como: respuesta completa (RC) >100 x 10<sup>9</sup>/L, respuesta parcial (RP) > 50 x 10<sup>9</sup>/L, y no respuesta (NR) < 50 x 10<sup>9</sup>/L.

**Resultados:** Un 76,56% (49) requirió tratamiento; 34 de ellos al diagnóstico. Como primera línea, el 91,84% (45) recibió PD. Este tratamiento se mantuvo una mediana de 21,5 días (11,5-28,75) hasta que se inició pauta descendente. La mediana de tiempo hasta

la suspensión fue de 19,93 semanas (11,86-39,14). Un 17,78% (8) de estos pacientes precisó además inmunoglobulinas (Igs). La respuesta inicial > 30 x 10<sup>9</sup>/L se alcanzó en un tiempo de 6 (3-15) días, y > 50 x 10<sup>9</sup>/L en 11 (6-30). Un 66,67% (30) mantuvo la respuesta, alcanzado RC el 80% (24). Un 53,3% recayó, con una mediana de duración de la respuesta de 11 meses (6,38-23,05). Todos fueron retratados con PD, siendo la media de veces que se usó este fármaco en cada paciente fue 2,69. En los NR y en los que presentaron sucesivas recaídas, las líneas posteriores fueron esplenectomía (12), con respuestas del 100%, danazol (8) y otros inmunosupresores. 2 de los esplenectomizados recayeron a los 24 y 29 meses de la misma. En total, un 22,2% (10) de los tratados con prednisona desarrolló corticodependencia. Del total de pacientes tratados, solo 2 recibieron análogos de la tromboetina, ambos en 4.<sup>a</sup> línea. Solo en un 36,73% (18) de los pacientes se recogieron datos en las historias referentes a EA. La mayoría (17), estaban en relación con el uso prolongado de PD. Se comparó la edad de los pacientes que desarrollaron EA con la edad de los que no tuvieron complicaciones, observándose un predominio de edad más avanzada en el primer grupo (p = 0,0021) (Figura 1). Los EA recogidos se resumen en la tabla I.

**Conclusiones:** A pesar de sus tasas de respuesta, en aquellos pacientes que desarrollan corticodependencia, se podrían plantear otras opciones terapéuticas en un menor periodo de tiempo, especialmente en pacientes de edad avanzada en los que los EA son más frecuentes. Es necesario el seguimiento estrecho de las posibles complicaciones, a menudo no contempladas. La evaluación conjunta de la respuesta al tratamiento y los posibles EA deberían servir de guía a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente.

Prednisona	n (%)	Danazol	Esplenectomía
Hiperglucemia	8 (44,4)	Androgenización 2	Trombosis 1 (n = 1)
Dislipemia	1 (5,6)	Náuseas 1	<b>TRA</b>
Aumento de peso	3 (16,7)	Vómitos 1	TEP 1 (n = 1)
Osteoporosis	4 (22,2)	n = 3	
Hipertensión	2 (11,1)	<b>Azatoprina</b>	
Alteraciones del perfil hepático	1 (5,6)	Alteración del perfil hepático 1 (n = 1)	
Síndrome de Cushing	5 (27,8)	<b>Vinblastina</b>	
Leucocitosis neutrofilica	3 (16,7)	Íleo paralítico 1	
Insomnio/ansiedad	4 (22,2)	Neutropenia 1	
Infecciones	2 (11,1)	n = 1	
Alopecia	3 (16,7)	<b>Ciclosporina</b>	
	n = 17	Hipertricosis 1 (n = 1)	

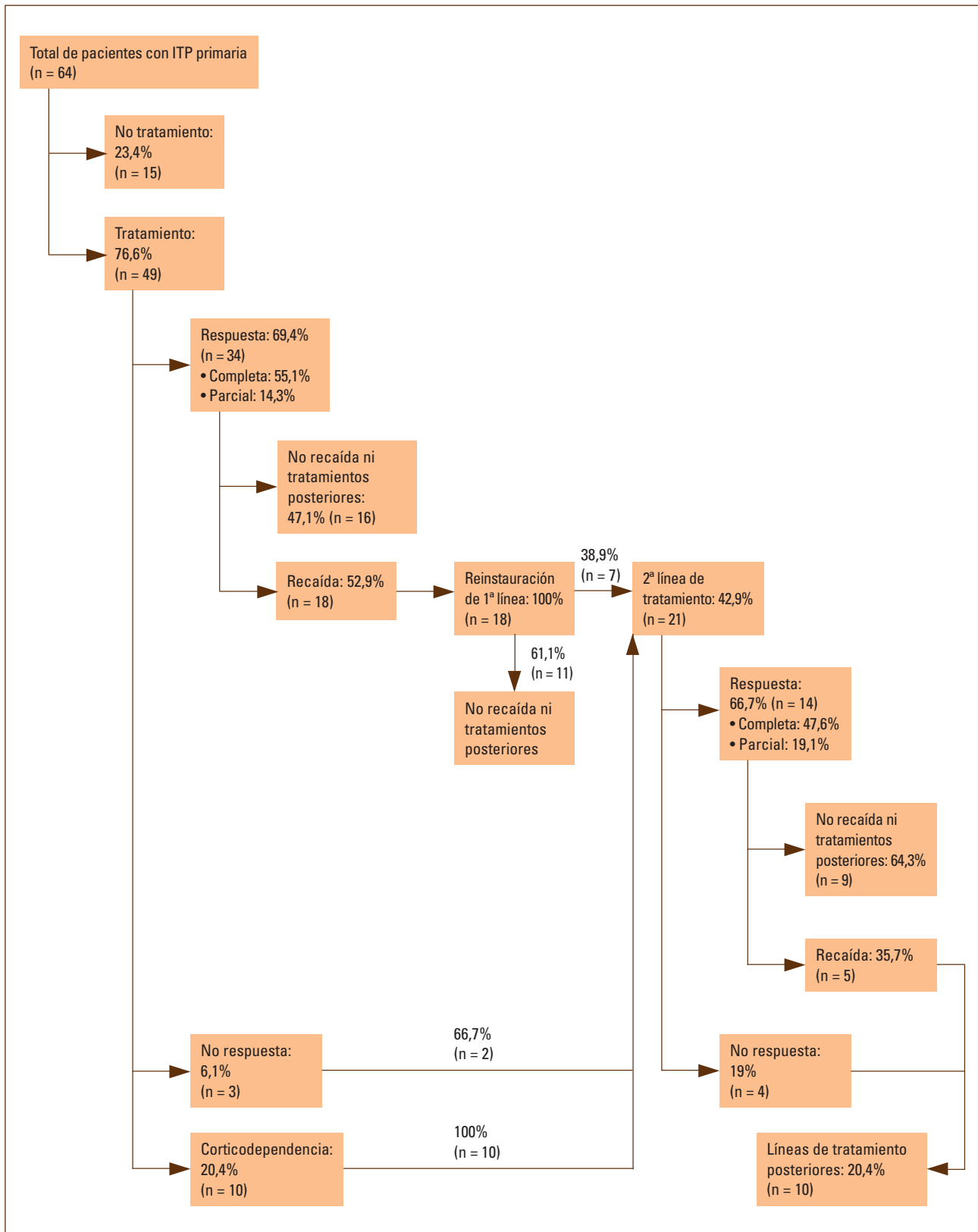


Figura 1. Manejo terapéutico y respuesta a las primeras líneas de tratamiento.



## Plaquetas/biología vascular

### PB-149 Trombopatías atípicas o no filiadas, ¿es el riesgo de hemorragia el único condicionante para su diagnóstico?

Fernández Rodríguez Á.<sup>1</sup>, Papadopoulos P.<sup>2</sup>, Villa Fajardo M.<sup>2</sup>, Corte Buelga J. R.<sup>1</sup>, Martínez Carballeira D.<sup>1</sup>, Gutiérrez L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC). Hospital Clínico San Carlos. Madrid

**Introducción:** La detección de trombopatías y trombopenias no filiadas se ha incrementado en las últimas décadas debido a la mayor frecuencia de analíticas de seguimiento en la población general. Muchas son subclínicas y muchas de ellas son de origen genético. En la era actual, donde la secuenciación masiva ha jugado un papel muy importante en la identificación de mutaciones causantes de enfermedad, ha aumentado el número de genes y de mutaciones que pueden causar una trombopenia o trombopatía.

**Caso clínico:** Paciente mujer de 62 años. Antecedentes familiares: una hermana falleció de causa no hemorrágica, tenía epistaxis de repetición, otra hermana fue intervenida a los 22 años de edad por hemorragia cerebral y su madre falleció de una hemorragia visceral (estaba en diálisis peritoneal). Antecedentes personales: 53 Kg. HTA, no diabetes. Hipercolesterolemia. Exfumadora. Apendicectomía y ligadura de trompas. Tratamientos: tramadol, pregabalina, enalapril, diazepam, trazodona, lormetazepam, omeprazol y simvastatina. TSVP tratada con ablación. Fibromialgia y poliartrosis. ICTUS subcortical derecho en diciembre de 2011. Clínica de diátesis hemorrágica: sangrados cutáneos prolongados con mínimos traumatismos, epistaxis por ambas fosas nasales aproximadamente una vez al mes. Previamente reglas abundantes de 8 días de duración. Sangrado abundante tras extracciones dentales precisando taponamientos. Dos embarazos con una hemorragia postparto en el primero. *Analítica:* Hemograma: normal (22.4000 plaquetas/mm<sup>3</sup>). Frotis: eritrocitos con morfología característica de membrana frágil (equinocitos). Agregación plaquetaria (Multiplate): ADP 40 AUC (57-113), ristocetina 0,77 mg/ml 74 (98-180), resto normal. Complejo VIII-factor von Willebrand normal. *Expresión en plaquetas de marcadores de superficie:* CD61, CD41, CD42A, CD42B, CD49B, GPVI, CD31, CD9, CD36, CD34, GPA, CD71 y CD110. Las plaquetas de paciente y control se mostraron negativas para CD110, GPA y CD71. No se observan deficiencias indicativas de síndromes ya descritos (i.e. Bernard Soulier, Glanzmann). Se confirma expresión más baja (pero no patológica) de CD41, CD42A y CD36. Lo más significativo: las plaquetas son positivas a CD34+, lo cual ha sido descrito en trombocitopenias y trombocitopatías asociadas a mutaciones en factores de transcripción como GFI1B y RUNX1. El VPM está ligeramente disminuido y con tinción de Thazole Orange se observa un porcentaje moderado de plaquetas con alto contenido de RNA lo cual indica producción alterada o en estrés de plaquetas. Las plaquetas posiblemente vesiculan en circulación, extrapolado de observación por citometría de flujo (FSC/SSC), ya que se observan poblaciones satélite de menor FSC junto a la población de plaquetas. Se analiza

la capacidad de degranulación de las plaquetas (estimulación con TRAP6) siendo normal para gránulos alfa y algo disminuida de gránulos densos/lisosomas. Con un test de agregación de plaquetas desarrollado en nuestro grupo, se confirma la trombopatía: hiperreactividad, especialmente en respuesta a estimulación con convulxina y a aggregrina A (receptores GPVI y CLEC1B) y respuesta algo reducida con ristocetina y colágeno (defectos que pueden estar vinculados a la vesiculación basal de las plaquetas en circulación). Finalmente, en cultivo de megacariocitos a partir de sangre periférica se ve hiperproliferación de megacariocitos, y aumento de la masa plaquetaria con maduración prácticamente normal.

**Discusión:** Todos estos resultados y observaciones llevan a un estudio genético, cuyos resultados serán presentados y debatidos, en el contexto del diagnóstico temprano de la causa genética de trombopatías no filiadas, por las implicaciones que pueden tener en el pronóstico y evolución de la enfermedad: en muchos casos, alteraciones o mutaciones en factores de transcripción como RUNX1 o GFI1B conllevan mayor riesgo de desarrollar leucemias.

### PB-150 Púrpura trombocitopénica trombótica aguda tras el tratamiento con premetexed

De Miguel Llorente D., Gil Pérez Á., Vázquez Ramo A., Morales D., Chara L. E., Guillen H., Arbeteta J., Herrero S., Pinedo Albiz B.

Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

**Introducción:** El premetexed es un citostático antimetabolito, aprobado en combinación con cisplatino para el tratamiento inicial de los estadios avanzados de Ca. Pulmón de células no pequeñas. Los efectos más graves son la neutropenia, mucositis y diarrea; siendo la trombopenia severa < 5% casos. Se han descrito casos de en los que algunos citostáticos como la gemcitabina, pueden provocar una púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Siendo excepcional la PTT asociada al premetexed. Este puede provocar daño endotelial, y se ha descrito casos de lesión arterial periférica en pacientes con tratamientos prolongados (> 30 meses).

**Caso clínico:** Varón de 63 años que en enero de 2017 es traído a Urgencias por mareo, cefalea y disartria. En la exploración destaca desviación de la comisura labial a la derecha, cefalea, inestabilidad en la marcha y crisis hipertensiva. *Como AP destacan:* Ca. espinocelular de amígdala izquierda en 2009, sometido a cirugía, quimio y radioterapia. Aneurisma de carótida derecha. Adenocarcinoma de pulmón estadio IV (metástasis en suprarrenales y óseas) que inició tratamiento con cisplatino y premetexed en diciembre de 2016, habiendo completado 2 ciclos. *En las pruebas complementarias:* Se detecta anemia (Hb 7,9) con trombopenia severa (11.000/mm<sup>3</sup>), insuficiencia renal (Cr 2.31), elevación de LDH (1690), bilirrubina total (6,2), resaltando en el frotis de sp: anisocitosis, esquistocitos y esferocitos. La coagulación y el TC craneal fueron normales. La RM cerebral realizada más tarde refleja afectación isquémica/trombótica afectando al hemisferio cerebral derecho. La impresión diagnóstica es de una PTT, por lo que se procede a administrar plasma fresco congelado, y corticoides. Se procede a realizar intercambio plasmático diario, durante 6 días, resolviéndose el cuadro clínico. Posteriormente por descenso de

la cifra de plaquetas, se realizaron 2 plasmaféresis adicionales. Se administra tratamiento con anti-CD20 (375 mg/m<sup>2</sup>/sem x 4). Se confirmó la ausencia de actividad del ADAMTS 13.

**Discusión:**

- Se describe un caso excepcional de PTT asociada a un citotático (premetexed), sin relación con el tiempo de exposición al mismo.
- La rápida instauración de tratamiento específico evitó la evolución fatal de esta infrecuente entidad.
- Dados los antecedentes, se ha evitado la exposición de nuevo al premetexed.

## Tratamientos antitrombóticos

### PB-151 Efectividad de los anticoagulantes de acción directa en pacientes sometidos a cirugía digestiva. A propósito de un caso

Sánchez Argüello D., De Brabandere C., Fernández Canal C., Chamorro Chamorro P., Sarasa Valdés M., Sánchez Matías S., Torres Varona J., Ordoñez Fernández B., Fernández González A., Fernández Álvarez C. R., Guerrero Fernández L., Robles Marinas V.

Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón, Asturias

**Introducción:** Pese a que cada vez existe más información respecto a los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), el manejo de los pacientes con características especiales que normalmente no están incluidos en los ensayos clínicos son en la práctica diaria un reto a afrontar. Presentamos un caso de un paciente con antecedente de *bypass* gástrico en Y de Roux, candidato a tratamiento con ACOD.

**Caso clínico:** Paciente varón de 61 años con obesidad mórbida y antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II e hipercolesterolemia. Fibrilación auricular no valvular a tratamiento con acenocumarol, siendo el tiempo en rango terapéutico 50%. Intervenido de *bypass* gástrico con gastroenterostomía en Y de Roux hacía 14 meses. Por imposibilidad de mantener el INR en rango terapéutico pese a buen cumplimiento y siguiendo las indicaciones de las guías terapéuticas se inició tratamiento con un ACOD. A causa de la cirugía previa del paciente, planteamos inicialmente un ACOD que se administrara en dos dosis diarias por la posibilidad de una biodisponibilidad más estable, y como se trata de un paciente con bajo riesgo hemorrágico (HAS-BLED 2), se decidió tratamiento con dabigatrán a dosis de 150 mg vía oral cada 12 horas. La mayor incertidumbre en este caso es el hecho de que dabigatrán se administra en forma de profármaco, necesitando medio ácido para su correcta absorción, con lo que desconocíamos de antemano la efectividad real en pacientes con *bypass* gástrico. Por lo tanto se decidió monitorización estrecha. Al día siguiente del inicio del tratamiento con dabigatrán determinamos la actividad biológica del fármaco en sangre a las 3 horas de su administración. El resultado fue de 9,33 ng/ml, muy inferior a los niveles pico de referencia en nuestro centro (64-443 ng/ml). Concluimos

por tanto que la cirugía previa del paciente no permitía la correcta absorción del fármaco por lo que decidimos cambio a apixaban a dosis de 5 mg cada 12 horas vía oral. De la misma forma medimos la actividad a las 3 horas de su administración, que fueron de 80,3 ng/mL (niveles de referencia 59-321 ng/mL), alcanzando niveles pico correctos. Ante la sospecha de que la absorción podría ser errática, a las dos semanas se realizó nuevamente la determinación de actividad de apixaban, siendo estos de 110,6 ng/mL. El paciente lleva en la actualidad dos meses de tratamiento, sin presentar ninguna complicación ni evidencia de trombosis.

**Discusión:** No todos los ACODs son elegibles como tratamiento anticoagulante oral en pacientes con alteraciones en la absorción digestiva. Debería realizarse determinación de la actividad biológica del fármaco en pacientes en los que se sospecha un déficit de absorción. En nuestra experiencia, apixaban sí es efectivo en pacientes con *bypass* gástrico tipo Y de Roux. Dabigatrán no es igual de efectivo en estos pacientes, probablemente por la necesidad de medio ácido para su correcta absorción. Otros dos casos clínicos publicados en la literatura apoyan esta hipótesis.

### Bibliografía recomendada

1. Daniel Lee DZ, Judson K, Kennedy M. Subtherapeutic anticoagulation with dabigatran following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Cardiol Cases* 2013;8(1):e49-e50. DOI: 10.1016/j.jccase.2013.03.013
2. Douros A, Schlemm L, Bolbrinker J, et al. Insufficient anticoagulation with dabigatran in a patient with short bowel syndrome. *Thromb Haemost* 2014; 112(2):419-420. DOI: 10.1160/TH14-02-0104

### PB-152 Modelo de comunicación de resultados para el control de tratamiento anticoagulante entre Atención Primaria y un servicio de hematología hospitalario

Iturrieta Murguiondo M.A., Pereda Vicandi A., Medrano Laporte J., Loza Aguirre J. A., Gabilondo Jalon M., Guinea De Castro J. M., Cáceres Rey M., Rodríguez Curras C., Unamunzaga Cilaurren A., Sáinz García A., Oizartabal Ormategi I., Pérez Persona E., Díez Angulo R., Mendizabal Abad A., Menchaca Echevarría C., Robles De Castro D., De Miguel Sánchez C., Rodríguez Eleta F.

Organización Sanitaria Integrada Araba. Álava

**Justificación:** Desde ya hace años en la cartera de servicios de Atención Primaria (AP) se contempla tanto el inicio de tratamiento con dicumarínicos como el control del mismo. En ocasiones, de acuerdo a criterios establecidos, la determinación de INR se realiza en AP, pero el ajuste de tratamiento lo hace el Servicio de Hematología (SH).

El envío de solicitud desde AP a SH se realizaba de formas diversas: fax, correo electrónico personal, telefónicamente. Esta situación generaba numerosos incidentes, no cumplía con la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) ni estaban estandariza-

dos los datos necesarios para la evaluación del paciente.

**Objetivos:** Establecer un circuito de solicitud de evaluación y respuesta entre AP y SH. Establecer los criterios necesarios para la correcta evaluación del paciente.

**Material y método:** El análisis de los incidentes notificados desde AP relacionados con la anticoagulación ponía de manifiesto las carencias de los diversos circuitos utilizados, ninguno parecía seguro. En reunión de la Comisión de Trombosis se impulsa la creación de un formulario que cumpla criterios de seguridad en la relación interniveles, que contenga los datos necesarios para la evaluación del paciente, cumpla con la LOPD y permita ser archivado y consultado en caso de incidentes. Se elabora el formulario en soporte MachForm y se crea una dirección electrónica genérica del SH específica para la recepción de formularios. La respuesta se dirige al correo genérico de la UAP solicitante, donde el administrativo, a la recepción, notifica al profesional que se ha recibido respuesta e imprime la pauta de tratamiento. Se evaluó el formulario en una de las unidades de AP (UAP), realizando posteriormente el despliegue en el resto de UAP de la organización.

**Resultados:** Desde febrero a mayo se han realizado 1.394 consultas, de las que el 98% proceden de la zona urbana y el 2% de la rural. La UAP que remite mayoritariamente consultas (18,14%) corresponde a la de mayor porcentaje de población con más de 65 años (34,80%), sin embargo, esta correspondencia no se da en el resto, UAP con baja población > 65 años, remiten un número importante de consultas. Comparando el ratio entre las UAP (n.º pacientes > 65/ n.º consultas) los resultados son muy dispares, desde 1 consulta por cada 10 pacientes > de 65 años a 1 por cada 846.

#### Conclusiones:

- Mayoritariamente la respuesta entre los profesionales ha sido muy positiva. Esporádicamente se utiliza la vía telefónica.
- El uso del formulario facilita una respuesta ágil.
- La base de datos que se genera a partir de los formularios enviados nos permite un análisis minucioso de las incidencias.
- El análisis del ratio por UAP y la gran diferencia entre centros hace pensar en dificultades para asumir el control del tratamiento anticoagulante con dicumarínicos entre parte de los profesionales de AP, lo que nos obligará a analizar las causas.

## PB-153 Reversión de la anticoagulación con idarucizumab en hemorragia grave

**Campo Palacio H. J., Campos Álvarez R. M., Verdugo Cabeza de Vaca M. V.**

Hospital Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera, Cádiz

**Introducción:** Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son fármacos cada vez más utilizados en nuestra práctica clínica, nos ofrecen ventajas frente al tratamiento clásico, obteniendo un adecuado objetivo terapéutico específico con un escaso riesgo de efectos adversos. No obstante, como anticoagulantes que son, no están exentos de alguna complicación hemorrágica grave (hemorragia intracranial o hemorragia fatal), lo cual requiere la existencia de antídotos que permitan la reversión de su efecto de forma rápida, eficaz y segura. Idarucizumab, el primer antídoto específico comercializado. Es un

anticuerpo humanizado que se une al dabigatrán libre como unido a trombina, formando un complejo casi instantáneo e irreversible que neutraliza su efecto. Describimos un caso que precisó el uso de este en una paciente con hemorragia en un órgano crítico.

**Caso clínico:** Mujer de 81 años que ingresa en servicio de urgencias por traumatismo craneoencefálico tras caída desde su propia altura, sin pérdida de conocimiento o focalidad neurológica. Presentaba un CHADS2 VASCs de 5 puntos y estaba anticoagulada con dabigatrán (110 mg/12 horas). Tenía antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, hemibloqueo anterior izquierdo y leucemia mielomonocítica crónica. El aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft y Gault era de 33 mL/min. En la exploración física se encontraba consciente, orientada, con exploración de pares craneales normales, sin signos meníngeos y sin datos de hipertensión intracranial. Presentaba gran hematoma de partes blandas en hemicara derecha. En TAC craneal, se objetivó hiperdensidad en un surco frontal izquierdo compatible con leve sangrado subaracnoideo. Sin efectos de masa ni desviación de línea media. Cefalohematoma frontal-periorbitario derecho, sin signos de fractura. A su llegada, el estudio de coagulación: TTPa 77,7 seg ratio 2,29, TT 206 seg. La última dosis de dabigatrán fue 12 horas previo a su ingreso. Debido a la presencia de hemorragia con riesgo vital se administró idarucizumab 5 gr (dos perfusiones consecutivas de 2,5 gr/50mL cada una en 5-10 min). Después de una hora de su administración, el estudio de coagulación se normalizó (TTPa 36,7 seg, TP 14,7 seg, TT 16 seg). A las 24 horas, el estudio de coagulación permaneció dentro de la normalidad y en el TAC craneal control no se observó progresión del sangrado, por lo que no precisó más dosis del antídoto. La paciente fue valorada por neurocirugía y permaneció bajo vigilancia neurológica durante 48 horas. Fue dada de alta sin incidencias. En controles posteriores, a pesar del elevado riesgo trombótico de la paciente, no se observaron estas complicaciones.

**Discusión:** En la actualidad, uno de los principales inconvenientes para la mayor utilización de los ACOD es la inexistencia de antídotos. Afortunadamente, desde octubre del 2015, la FDA aprobó el uso de idarucizumab para la reversión del dabigatrán en situaciones de urgencia. En nuestro caso nos permitió restablecer la hemostasia de forma inmediata y evitar un desenlace fatal.

Estamos a la espera de la comercialización de otros antídotos específicos para los ACOD (ensayos fase III) que nos permitirán controlar aquellos casos en los que la hemorragia suponga un riesgo vital para nuestros pacientes.

## PB-154 Anticoagulación tras hemorragia cerebral: ¿es dabigatrán 110 mg/12 h la opción más segura?

**Yera Cobo M., De Cos Höhr C., Rodríguez Serván I., Morán Sánchez J., Capote García F. J., Santisteban Espejo A.**

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

**Introducción:** Los anticoagulantes de acción directa (AOD) han supuesto un gran avance en el tratamiento y manejo de los pacientes anticoagulados ya que tienen una eficacia comparable a los anti-

taminas K (AVK) y mejor perfil de seguridad. Los estudios en vida real incluso han mejorado los obtenidos en los ensayos clínicos.

El estudio RELY publicado en 2009, compara warfarina con dabigatrán 150 mg y 110 mg y concluye que dabigatrán 110 mg/12h presenta menor incidencia de sangrados mayores con compromiso vital respecto a warfarina, y específicamente respecto a las hemorragias cerebrales (0,23%/año vs. 0,74%/año). Dabigatrán es el único AOD que tiene comercializado su antídoto específico, idarucizumab.

**Material y métodos:** Revisamos dos casos clínicos de pacientes tratados en nuestro centro que han sufrido complicaciones hemorrágicas intracraneales secundarias a tratamiento antitrombótico.

#### Casos clínicos:

**Caso clínico 1:** 72 años, DM, HTA, ERC, intervenido de cáncer de colon en 2006 y diagnosticado en julio de 2010 de linfoma linfocítico de bajo grado que no ha precisado tratamiento. En julio de 2014 inicia anticoagulación oral con AVK por FA. En marzo de 2016 ingresa en UCI por isquemia cardíaca intentando revascularización sin éxito, por lo que se añade AAS al tratamiento. El 10 de agosto tras implantación de marcapasos, sufre parada cardiorrespiratoria, secundaria a isquemia coronaria, implantándose 4 stents. Cardiología pauta tratamiento con clopidogrel + AAS + apixabán 5 mg/12h. El 18 de agosto ingresa por ACVA hemorrágico de ganglios basales, se retira apixabán dejando la doble antiagregación. Durante ingreso se detecta TVP MII, anticoagulamos con HBPM con monitorización estrecha de factor anti-Xa. A los 3 meses, se decide retirar AAS y dejar clopidogrel y pradaxa 110 mg/12h por el alto riesgo de recidiva del sangrado intracraneal. Desde entonces, asintomático.

**Caso clínico 2:** 75 años, hipertenso, anticoagulado con AVK por FA, que sufre ictus lacunar derecho en julio de 2014, TRT 80%. En septiembre de 2015, rectorragia de origen diverticular y Cardiología prescribe apixabán 5 mg/12h. En noviembre de 2016 presenta hematoma en hemisferio cerebeloso derecho en contexto de crisis hipertensiva, suspendemos anticoagulación. En enero de 2017, comienza con pradaxa 110 mg/12h, sin clínica hemorrágica posterior.

**Discusión:** Se trata de dos pacientes de alto riesgo trombótico con indicación de anticoagulación que han sufrido hemorragia intracraneal como complicación de su tratamiento antitrombótico, en los que se decide que la mejor opción terapéutica es dabigatrán 110 mg/12h. Aunque todos los AOD comercializados hasta el momento han demostrado eficacia y buen perfil de seguridad respecto a warfarina, únicamente dabigatrán analizó como ramas independientes sus dos posologías, siendo 110 mg la que ha obtenido mejores resultados en seguridad respecto a las hemorragias intracraneales, siendo dabigatrán el único AOD que tiene antídoto comercializado

Dabigatrán 110 mg/12h es una opción eficaz y segura para aquellos pacientes que precisan de anticoagulación por alto riesgo trombótico pero que han sufrido una hemorragia intracraneal.

## PB-155 Reversión de dabigatrán en situaciones de urgencia

**Fernández Rodríguez Á., Arias Fernández T., Zanabili Al Sibai J.**  
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias

**Introducción:** En el año 2015, se publicó el estudio Reverse AD, un ensayo de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de idarucizumab como agente específico para la reversión de dabigatrán. Todavía hay pocos datos sobre el uso de idarucizumab en la vida real. Se revisaron retrospectivamente los pacientes que recibieron idarucizumab para la reversión de dabigatrán en nuestro centro hasta la fecha.

#### Casos clínicos:

**Caso clínico 1:** Hombre de 81 años de edad, lesión cerebral traumática el 3 de agosto de 2016. Hipertensión arterial. Adenocarcinoma de sigma pT3N0 (año 2012) Recidiva hepática en 2015. Flutter auricular CHA2DS2Vasc 3, anticoagulado con dabigatrán 110mg c/12h, última dosis menos de 12 h antes del ingreso. Peso 66,8 Kg. Examen neurológico normal. Analítica: Filtrado glomerular estimado (FGE) 80,9 mL/min, Coagulación: TP 11,8 seg, TTPa 29,7 seg. Etanol en plasma 267 mg/dl. Anti-IIa (realizada al día siguiente con la muestra del ingreso) 8,87 ng/mL (28-155 ng/mL) Tomografía computarizada craneal: Hemorragia de 5 mm en el centro semioval derecho. Se realiza una reversión urgente con idarucizumab 5 g y observación 36 horas con buena evolución.

**Caso clínico 2:** Varón de 65 años, Hipertensión. Fibrilación auricular y cardiomiopatía hipertrófica no obstructiva (mutación MYBPC3 Y749 C). Anticoagulado con pradaxa 150 mg/12 horas. Accidente de trabajo: sección del tendón flexor profundo del 5.º dedo, del tendón flexor superficial del 5.º dedo y del nervio colateral cubital del 5.º dedo. Requiere cirugía urgente. Última ingesta de dabigatrán (21:00 horas del día anterior, 14 horas antes). Peso 74 kg. Ensayo: Coagulación: TP 15,1 seg, TTPa 43,70 segundos (R 1,46) Anti-IIa: 91,87 ng/mL (39,8-74,3 ng/mL) FGE: 59 mL/min. Idarucizumab se administró antes de la cirugía que se realizó sin incidentes y reinició dabigatrán a las 24 horas.

**Discusión:** Se han publicado pocos casos de uso de idarucizumab en la vida real. En nuestra experiencia el tratamiento se ha demostrado efectivo y seguro. La medición anti-IIa no está disponible en la mayoría de los centros. El uso de idarucizumab puede orientarse con datos del estudio de coagulación.

## PB-156 Nuevos anticoagulantes orales en pacientes con mieloma múltiple con fibrilación auricular

**Martínez Marín A., Cerezo Manchado J. J., Cabañas Perianes V., García Candell F., Navarro Almenzar B., Fernández Poveda E., Moya Arnao M., Saliedo Fiérez E., Labbadia F., Pérez López R., Berenguer Piqueras M., Blanquer Blanquer M., Moreno Belmonte M. J., Moraleda Jiménez J. M.**

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Universidad de Murcia. Murcia

**Introducción:** El papel de los anticoagulantes orales directos (ACODs) en pacientes oncológicos que están recibiendo tratamiento está aún sin definir. La monitorización irregular y las interacciones entre fármacos implican en ocasiones riesgo de sangrado y trombosis. Existen datos alentadores en pacientes con cáncer anticoagulados con ACODs por enfermedad tromboembólica, pero no hay datos en fibrilación auricular (FA).



**Objetivos:** El objetivo principal de este estudio es analizar la seguridad en el uso de ACODs en pacientes con mieloma múltiple en tratamiento.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes de nuestro servicio con mieloma múltiple diagnosticados en 2016 tratados con quimioterapia y anticoagulados con antagonistas de la vitamina K por FA que precisaron cambio a ACODs por monitorización irregular, interacciones medicamentosas o hemorragias previas. Las principales variables investigadas fueron hemorragias menores y mayores, eventos tromboembólicos, quimioterapia para mieloma múltiple e interacciones entre fármacos. Se recogieron datos demográficos y de laboratorio. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

**Resultados:** Cuatro pacientes varones cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 79,5 (73-81). La media de CHADVASC2 y HAS-BLED fue de 3 y 1,25 (1-2) puntos, respectivamente. Un paciente falleció por causas no relacionadas con el fármaco. La quimioterapia recibida fue melfalán-dexametasona (50%) y bortezomib-melfalán-prednisona (50%). Los ACODs recibidos fueron apixabán 5 mg (1), rivaroxabán 20 mg (1 y rivaroxabán 15 mg (2). No hubo eventos tromboembólicos que requirieran la eliminación del fármaco. Dos pacientes sufrieron una hemorragia menor. Un paciente con poliposis colónica experimentó una hemorragia mayor. En dos de estos pacientes se suspendió el fármaco por el sangrado.

**Conclusión:** A pesar de ser una serie corta de pacientes, los resultados sugieren que los ACODs podrían ser seguros en pacientes con FA y mieloma múltiple. Se necesitan más estudios para confirmar esta hipótesis.

### **PB-157 El consenso es posible: cumplimiento y resultados de un protocolo territorial de administración de anticoagulantes orales directos en fibrilación auricular no valvular**

**Marzo Alonso C.<sup>1</sup>, Ferrero Campos A.<sup>1</sup>, Sans Rosell N.<sup>1</sup>, Campos B.<sup>1</sup>, Aldoma Balasch A.<sup>1</sup>, Galván L.<sup>2</sup>, Schoenenberger J. A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lérida. <sup>2</sup>Farmacia Territorial. Lérida

**Introducción:** El uso universal de anticoagulantes orales directos (ACODs) en fibrilación auricular no valvular (FANV) no es posible por razones económicas. Es preciso prescribirlos a aquellos pacientes con mayor potencial beneficio. La mejor manera de alcanzar este objetivo es la aplicación de un protocolo territorial, diseñado y aceptado por todos los profesionales implicados en la FANV.

**Objetivos:** Revisar el cumplimiento, las indicaciones y resultados de un protocolo territorial prospectivo y controlado sobre el uso de ACODs en FANV.

**Método:** Un grupo multidisciplinar de 12 profesionales involucrados en el proceso de la FANV (asistencia primaria, cardiología, neurología, medicina interna, hemostasia, urgencias, farmacia hospitalaria y comunitaria) elaboró un protocolo territorial para un área de 400.000 habitantes, que es revisado cada 6 meses. Las prescripciones y el seguimiento están centralizados en la consulta de hemostasia, donde se introducen todos los datos en una base ACCES diseñada *ad hoc*.

**Resultados:** Entre 2011 y octubre de 2016 se prescribieron ACODs a 958 pacientes con un tiempo medio de exposición de 1,3 años/paciente. Edad media  $74 \pm 12$ , CHADS<sub>2</sub>  $2,67 \pm 1,75$  y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC  $3,58 \pm 1,91$ . El cumplimiento de la indicación, fármaco y dosis administrado se ajustó al protocolo en el 97,3% de los casos. Conforme a las indicaciones del protocolo, dabigatrán se prescribió en 51,6% de los pacientes (exposición media de 1,25 años/paciente), apixabán en el 46,6% (exposición media 1,31 años/paciente) y rivaroxabán en el 1,8% (exposición media 2,09 años/paciente). Los motivos de prescripción fueron: peri cardioversión eléctrica sin criterio de anticoagulación crónica (27,8%), CHADS<sub>2</sub>  $\geq 4$  (27,0%), mal control de INR con acenocumarol (23,4%), complicaciones embólicas o hemorrágicas con acenocumarol (15,8%) y miscelánea (6,0%). Complicaciones por 100 pacientes/año: ictus + embolia periférica 1,93, mortalidad total 5,29, mortalidad cardiovascular 1,43, hemorragia intracranial 1,14 y hemorragia mayor total 1,64.

**Conclusión:** Aunque está mejorando, todavía hay un bajo índice de prescripción de ACODs por mal control de INR. Se puede conseguir un cumplimiento riguroso de un protocolo territorial, cuando está debidamente consensuado por todos los profesionales implicados y centralizado su seguimiento. Estamos convencidos de que es la forma de conseguir la máxima eficiencia.

### **PB-158 Uso de idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán previo a trasplante cardiaco electivo**

**Pérez Ortega L., Alkadi Fernández N., Jiménez Bárcenas R., Núñez Vázquez R., Pérez Garrido R., Pérez Simón J. A., Rodríguez Martorell F. J.**

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** La aparición de los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) ha supuesto un avance y un reto en las unidades de hemostasia. Uno de los principales problemas es el manejo de las complicaciones hemorrágicas y la cirugía urgente por la ausencia de antídotos específicos frente a estos fármacos. Desde hace unos meses contamos con idarucizumab (Praxbind<sup>®</sup>), antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán aprobado en situaciones de urgencia (previo a procedimientos invasivos o ante hemorragia grave no controlada). Es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dabigatrán y neutraliza su efecto anticoagulante en minutos. Presentamos un caso de un paciente en el que se administró idarucizumab previo a trasplante cardiaco ortotópico de donante en asistolia en un hospital de tercer nivel, en abril de 2017.

**Caso clínico:** Paciente varón de 51 años anticoagulado con dabigatrán (150 mg/12 horas), por fibrilación auricular no valvular (FANV). Sin antecedentes trombóticos ni hemorrágicos. Afecto de miocardiopatía dilatada no compactada con fracción de eyección menor del 20% y afectación biventricular. Al ingreso del paciente se realizó una analítica con estudio de coagulación y función renal. La última dosis de dabigatrán fue diez horas antes del test (nivel valle). El filtrado glomerular fue normal. La ratio de



tiempo de tromboplastina parcial activado fue 1,78. El tiempo de trombina fue mayor al límite de detección y el tiempo de reptilase fue normal. El INR fue 1,31. Se decidió administrar una dosis de idarucizumab de 5 g vía iv previa al trasplante. Se comprobó la reversión del efecto anticoagulante mediante un estudio de coagulación y tromboelastograma con valores en rango de normalidad y se inició la intervención quirúrgica sin complicaciones. La evolución clínica durante la cirugía y el postoperatorio cursó sin incidencias hemorrágicas, trombóticas ni otros efectos adversos. El paciente se mantuvo estable hemodinámicamente, con diuresis conservada, débito por los drenajes escaso y sin descenso relevante de hemoglobina en analíticas seriadas, sin precisar transfusión de hemoderivados. El estudio de coagulación se mantuvo dentro del rango de normalidad durante todo el ingreso y al alta.

**Discusión:** Presentamos el caso del primer trasplante cardíaco realizado con éxito a nivel nacional tras revertir el efecto anticoagulante de ACODs con antídoto específico. En nuestra experiencia, idarucizumab ha sido eficaz y seguro, permitiendo revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en minutos, sin que aparezcan incidencias hemorrágicas ni otros efectos adversos. Sería recomendable la realización de protocolos asistenciales, para implementar el manejo de complicaciones en la práctica clínica diaria.

## PB-159 Paradigma en la monitorización de anticoagulantes orales directos

Ávila Idrovo L. F., Bernardo Gutiérrez A., Caro Gómez A., Martínez Carballeira D., Morais Bras L., Solé Magdalena A., Castañón Fernández C., Zanabli Al-Sibai J., Arias Fernández T., Zambrano Márquez J. W., Soto Ortega I.

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias

**Introducción:** Los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) son agentes dirigidos contra el factor Xa o contra la trombina (IIa). Por su farmacocinética predecible y escasa variabilidad interindividual no es necesaria la monitorización de la anticoagulación en situaciones ordinarias. Sin embargo, es conocido que alteran las pruebas de hemostasia y es importante saber cómo interpretarlas en caso de hemorragia, episodio trombótico o ante una cirugía de urgencia, además se disponen de pruebas específicas que miden la concentración del fármaco, son más sensibles y específicas, sin embargo es importante correlacionarlas.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de las pruebas de laboratorio para la monitorización de anticoagulantes orales directos.

**Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo con 227 pacientes que recibieron ACODs entre enero de 2015 y diciembre de 2016. 118 pacientes (52%) recibieron rivaroxabán, 50 pacientes (22%) recibieron dabigatrán y 59 pacientes recibieron apixaban (26%). Se analizaron las variables que incrementan el riesgo de hemorragia, como edad, peso y determinación de la creatinina sérica; además el tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y rango terapéutico del fármaco.

**Resultados:** Se encontró un 10% de toxicidad con dabigatrán, un 7% con rivaroxaban y un 3% con apixaban. 35 (15%) presentaron hemorragia, 11% de los cuales presentaron sangrado menor y 4% de

los pacientes con hemorragia mayor; además se evidenció que el 6% de los pacientes con dabigatrán, el 2,5% con rivaroxaban y el 1,5% con apixaban desarrollaron episodios trombóticos. El 20% de los pacientes no tenían rango terapéutico del fármaco, en la **tabla I** se muestra el rango terapéutico para ACOD. Cuando se analizaron los pacientes que tuvieron hemorragia, se demostró que todos los pacientes con dabigatrán prolongaron el TTPa y el 80% prolongaron el TP, el apixaban prolongó el 8,3% el TTPa y 35% el TP y el rivaroxaban 22,2% y 33,3% para el TTPa- TP respectivamente (**Tablas II y III; Figuras 1 y 2**).

**Conclusiones:** Los pacientes a tratamiento con dabigatrán y con hemorragia, evidenciaron una prolongación significativa de TTPa y TP, lo que confirma la necesidad de implementar estas pruebas de laboratorio antes de la introducción de estos y en

**Tabla I. Resultado del estudio estadístico**

Variable	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatrán
Porcentaje	25,9%	51,9%	22%
Toxicidad	3,3%	6,7%	10%
Episodios trombóticos (ACV)	1,6%	2,5%	6%
Porcentaje fuera de rango	8,4%	24,5%	22%
Prolongación TTPa	8,4%	2,5%	80%
Prolongación TP	16,9%	21%	4%

**Tabla II. Características pacientes con sangrado**

Variable	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatrán
Sangrado (HD, H. Mucosas)	(35) 15,4%		
Porcentaje	34,2%	20,8%	7,8%
Prolongación TTPa	8,3%	22,2%	100%
Prolongación TP	25%	33,3%	80%
Media del rango terapéutico	177	142	154

**Tabla III. Características de la población**

Media de la creatinina	1 mg/dl
Media FGE	60 mL/min
Media de la edad	81
Media del peso	71

situaciones de emergencia, por lo que deberíamos incluir tanto el TP y TTPa, rango terapéutico del fármaco y determinación de la creatinina, dentro de las pruebas de laboratorio de emergencia y rutina de nuestros pacientes que reciben ACODs. Debe tenerse en cuenta que con una media de FGE considerado normal para la indicación de estos fármacos se produjo un porcentaje de bioacumulación de los mismos nada desdeñable.

**Bibliografía recomendada**

1. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest* 2017;151(1):127-138.
2. Lippi G, Favaloro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin Chem Lab Med* 2015;53(2):185-97.
3. Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thromb Res* 2015;136(1):7-12.
4. Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost* 2014;111(2):240-8.

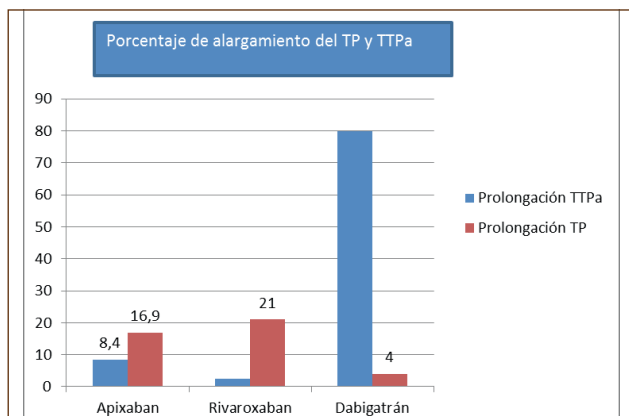


Figura 1

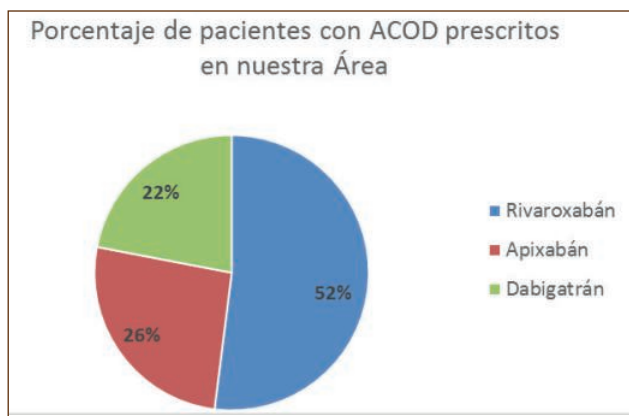


Figura 2

**PB-160 Anticoagulación con fármacos antivitaminas K en pacientes pediátricos con cardiopatías**

Jiménez Bárcenas R., Rodríguez Martorell F. J., Fernández Varela M. O., Sánchez Camacho L., Moruno Tirado A., Pérez de Soto C., Núñez Vázquez R., Pérez Garrido R., Pérez Simón J. A.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** En los pacientes pediátricos con necesidad de anticoagulación temporal se prefiere el uso de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) a los fármacos orales, por la facilidad de dosificación y la necesidad de controles con menor frecuencia. El inconveniente de este fármaco en los niños es su administración subcutánea. Además, existen pacientes que, a pesar de su corta edad, van a requerir anticoagulación a largo plazo, en los que el uso de medicación parenteral continuada no es una opción adecuada. Los fármacos antivitaminas K (AVK), por otra parte, presentan como desventaja su estrecho margen terapéutico, las interacciones medicamentosas y alimentarias y la necesidad de controles más frecuentes (aunque estos pueden realizarse por punción digital, a diferencia del control de la HBPM, que requiere de venopunción). Su principal ventaja es la administración por vía oral.

**Material y métodos:** Hemos evaluado 11 pacientes pediátricos seguidos en consulta externa de Hematología entre 2014 y 2017 por requerir anticoagulación temporal o indefinida por presentar diversas cardiopatías. Distribución por sexos: 7 varones y 4 mujeres. Mediana de edad al inicio del tratamiento anticoagulante: 9 años (1-14). Diagnósticos cardiológicos: enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios gigantes (n = 2); prótesis metálica valvular aórtica (n = 2), prótesis metálica valvular mitral (n = 2), cardiopatía congénita compleja con corrección univentricular mediante cirugía de Fontán, con elevado riesgo trombotico inicial (n = 3), así como cirugía tipo Warden para corrección de la comunicación interauricular (CIA) seno venoso con drenaje venoso pulmonar anómalo parcial (n = 2). El rango de INR se estableció en todos los casos entre 2 y 3, salvo para las prótesis metálicas mitrales (2,5-3,5 en este caso).

**Resultados:** En todos los pacientes se ha usado acenocumarol como fármaco anticoagulante. Solo uno de los pacientes realizó tratamiento con HBPM durante varios meses antes de comenzar la medicación oral por tratarse de un lactante que estaba comenzando la alimentación complementaria. El resto solo precisó HBPM hasta conseguir un rango de INR adecuado con el AVK. La dosis total semanal (DTS) mediana fue 7,5 mg (3,75-17,5). Las dosis más altas correspondieron a los pacientes de 11 a 14 años; sin embargo las dosis más bajas no correspondieron a los pacientes de menor edad (de 1 a 3 años). La mediana del tiempo en rango terapéutico (TRT) fue 61,2% (54,8-89,5). No se documentaron complicaciones hemorrágicas ni tromboticas. Ningún paciente utilizó la modalidad de autocontrol.

**Conclusión:** En nuestra serie, el uso de fármacos AVK en pacientes pediátricos ha resultado eficaz y seguro, ofreciendo la ventaja fundamental de su administración oral frente a la HBPM. Se objetivó un buen TRT (> 60%), probablemente por escasas interacciones medicamentosas y alimentarias y una buena adherencia al tratamiento por el control parental. Como futuras líneas de trabajo, se plantea la posibilidad del autocontrol para estos pacientes

(en este caso apoyados por sus padres), ya que constituiría una oportunidad, no solo para aumentar el TRT y minimizar las complicaciones del tratamiento anticoagulante sino para disminuir el absentismo escolar que implican las visitas médicas de control.

### **PB-161 Análisis de seguridad del empleo de anticoagulantes orales en fibrilación auricular no valvular (FANV): antivitaminas K (AVK) y anticoagulantes de acción directa (ACOD). Experiencia de un centro**

**Aznar Moreno M. V., Redondo Izal M., Paloma Mora M. J., Gómez Arteta E., Quispe Cuba I., Zabalza San Martín A., Alvarellos Outerio M., Millacoy Austenrritt D. P., Galicia Flores T., Signes Fort B., Antelo Caamaño M. L.**

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra

**Introducción:** la FANV es la arritmia cardiaca más frecuente. La prevalencia actual es del 2% aproximadamente y alcanza el 17% en mayores de 80 años. Estos pacientes tienen un riesgo de sufrir un ictus cinco veces superior al de la media poblacional. Dos tercios de los ictus por FA se pueden prevenir con un control adecuado de AVK (INR 2-3). El uso de ACODs ha supuesto un cambio en el manejo terapéutico de estos pacientes. Actualmente en Navarra el 21% de los pacientes (> 65 años) anticoagulados por FA lleva tratamiento con un ACOD.

**Objetivos:** Nuestro objetivo es analizar las complicaciones hemorrágicas y trombóticas (en forma de ictus o embolia sistémica) de pacientes ingresados en nuestro hospital, con FANV bajo tratamiento con AVK o ACOD.

**Material y método:** Revisión retrospectiva de las interconsultas de pacientes ingresados en el mes de abril de 2017, a través de la historia clínica informatizada.

Variables analizadas: edad, sexo, fármaco, TRT (si AVK), complicación hemorrágica o trombótica, INR (si AVK en el momento del evento) y medida adoptada.

**Resultados:** De las 307 interconsultas recibidas en el Servicio de Hematología, 32 estaban relacionadas con complicaciones secundarias a tratamiento anticoagulante oral en pacientes con FANV. Con AVK había 23 pacientes (un paciente con warfarina y 22 con acenocumarol). La edad media fue de 83,1 años (57-91), 12 varones y 11 mujeres. El 52,1% de los pacientes tenía un TRT directo > 60%. En 12 pacientes (37,5%) se detectaron complicaciones hemorrágicas: 7 casos de hemorragia mayor y 5 de sangrado no mayor clínicamente relevante. El 58,3% (7 pacientes) de los sangrados fueron a nivel digestivo y 4 pacientes (58%) presentaron INR supratrapéutico (valor máximo de INR: 18). Se registraron 11 (34,7%) eventos isquémicos en forma de ictus (63,6% con INR infraterapéutico). Con ACODs había 9 pacientes: 3 con apixaban 5 mg/12 h, 1 con apixaban 2,5 mg/12 h, 2 con dabigatrán 110 mg/12 h, 2 con rivaroxaban 20 mg/24 h y 1 con rivaroxaban 15 mg/24 h. La edad media fue de 77 años (38-90), 7 varones y 2 mujeres. En 6 pacientes se detectaron complicaciones hemorrágicas (18,7%). Dos pacientes presentaron evento hemorrágico mayor por sangrado digestivo. Hubo 4 casos de sangrado no mayor clínicamente

relevante (3 casos de sangrado digestivo y un episodio de hematuria). En cuanto a complicaciones trombóticas: dos pacientes sufrieron un ictus isquémico (6,2%) y un paciente presentó cuadro de focalidad neurológica de dudosa naturaleza isquémica.

En ninguno de los dos grupos hubo ningún caso de hemorragia intracranial ni de hemorragia mortal.

**Conclusión:** El 10,4 % de las interconsultas solicitadas a nuestro servicio en el mes de abril de este año, estaban relacionadas con complicaciones trombóticas y hemorrágicas, en pacientes con FANV que reciben tratamiento anticoagulante oral. El 71,8% de los casos se debieron a complicaciones en pacientes con AVK y el 28,1% con ACOD. El 61% de los pacientes con AVK que sufrieron un ictus tenían un INR infraterapéutico. Es necesario realizar registros amplios para poder obtener resultados estadísticamente significativos.

### **PB-162 Retos de la anticoagulación oral con antivitaminas K en edad pediátrica**

**Castañón Fernández C., Zanabili Al Sibai J., Morais Bras L. R., Arias Fernández T., Solé Magdalena A., Ávila Idovro L. F., Fernández Rodríguez Á.**

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias

**Introducción:** La anticoagulación oral en pediatría es poco frecuente debido a que episodios tromboembólicos son excepcionales a esta edad. Actualmente se asiste a un aumento de la incidencia en relación con procedimientos terapéuticos aplicados en niños con patologías graves. Existen pocos trabajos en este grupo de pacientes por lo que nos hemos planteado el objetivo de analizar las características de la población menor de 18 años tratada en nuestra consulta.

**Material y métodos:** Se recogieron de forma retrospectiva los datos demográficos y de tratamiento de todos los pacientes menores de 18 años que iniciaron TAO controlado en nuestro centro entre 1995 y 2017. Se utilizaron para ello tanto el programa de historia clínica informatizada "Millennium" como la base de datos de control de tratamiento anticoagulante oral "GOTA".

**Resultados:** Se analizaron 41 pacientes, 63,4% eran varones, la media de edad fue de 11,07 años, 18 (43,9%) pacientes eran menores de 10 años. La media de seguimiento fue de 23,32 meses. De ellos 29 (70,7%) recibieron tratamiento con acenocumarol y 12 (29,3%) con warfarina. De las indicaciones para la anticoagulación oral, la trombosis venosa fue la más frecuente 16 (39%) seguida de cirugía cardiaca 14 (34,1%), enfermedad valvular 6 (14,6%) y otros 5 (12,3%). Presentaron alguna complicación relacionada con el tratamiento 7 pacientes (17,1%), 6 fueron complicaciones hemorrágicas (solo una mayor) y una un episodio trombótico bajo tratamiento. La media del número de controles realizados en los últimos seis meses de tratamiento fue 7,6 lo que supone una media de 1,26 controles al mes. La suspensión del tratamiento se realizó desde la propia consulta de TAO en 9 pacientes (22%) Se realizó un estudio de trombofilia en 14 pacientes (34,1%) con los siguientes resultados: normal 8 (19,5%), alterado 6 (14,6%), se detectaron un déficit de antitrombina, una mutación FVR506Q,

dos síndromes antifosfolípidos, dos déficit de proteína C y un caso de déficit de proteína S.

**Conclusión:** Las recomendaciones para el tratamiento anticoagulante oral en niños han sido extrapoladas de las pautas aplicadas en adultos. Este enfoque tiene limitaciones, los niños tienen particularidades en el desarrollo del sistema hemostático y los agentes anticoagulantes presentan diferencias en cuanto a farmacocinética y la farmacodinámica en esta edad. Se ha descrito una marcada variabilidad en los controles de INR explicado por las frecuentes infecciones, interferencias medicamentosas, los continuos cambios alimentarios, etc. Se suele decir que los niños requieren monitorización de INR más frecuente. En nuestra serie la mayor parte de los pacientes pediátricos recibieron TAO por un evento trombótico venoso o bien por una cirugía cardíaca. La serie incluye un número importante de pacientes de los cuales casi la mitad tenían una edad inferior a 10 años. Una vez superada la fase de estabilización inicial el número de controles realizado fue poco mayor de uno al mes por lo que la estabilidad del tratamiento resultó mayor de lo esperado. Así mismo el número de complicaciones relacionadas con el tratamiento fue muy escaso y en la mayor parte se trató de hemorragias mayores, por lo que el tratamiento resultó seguro.

### **PB-163 Adecuación de la prescripción de los anticoagulantes orales de acción directa en un hospital de tercer nivel**

**Tàssies Penella D.<sup>1</sup>, Prat Dot M.<sup>2</sup>, Calvo Cidoncha E.<sup>2</sup>, Roura Turet J.<sup>2</sup>, Tuset Creus M.<sup>2</sup>, Corominas García N.<sup>2</sup>, Reverter Calayatud J. C.<sup>1</sup>, Codina Jané C.<sup>2</sup>**

Servicios de <sup>1</sup>Hemoterapia y Hemostasia, y <sup>2</sup>Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona

**Introducción y objetivos:** Evaluar la adecuación a la posología recomendada en ficha técnica (APFT) de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron todos los pacientes dados de alta desde hospitalización o urgencias entre octubre y diciembre de 2016. Los datos se obtuvieron del programa de prescripción (IPA<sup>®</sup>). Se incluyeron las indicaciones que conllevan mayor dificultad en el ajuste de dosis: prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y tratamiento/prevenición de recurrencias de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar (TVP/EP). Se incluyeron tanto los inicios de tratamiento como aquellos que ya recibía el paciente. Se excluyeron las indicaciones de prevención de tromboembolismo venoso en cirugía, las prescripciones fuera de indicación y aquellas que no incluían datos necesarios para su evaluación. Se registraron variables demográficas: edad, peso y sexo; clínicas: ACOD (apixaban, dabigatrán, rivaroxaban), indicación, anticoagulación previa (acenocumarol o warfarina), función renal e interacciones; y otras: unidad de alta (hospitalización o urgencias). La función renal se clasificó según el aclaramiento de creatinina (CICr) en: normal ( $\geq 90$  mL/min), insuficiencia renal (IR) leve (60-89 mL/min), moderada (30-59 mL/min) y grave ( $< 30$  mL/min). Se evaluaron las posibles diferencias de APFT en

función del fármaco, edad ( $< 90$  años o  $\geq 90$  años) y unidad de alta mediante el test de chi cuadrado. Los resultados se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS<sup>®</sup> v20.

**Resultados:** Se incluyeron 341 episodios de 282 pacientes. Se expresan los resultados en porcentaje respecto al número de episodios. Las medianas de edad y peso fueron de 77 años (RIQ: 71-85) y 70 kg (RIQ: 62-82) y 179 fueron hombres (52,5%). Los ACOD prescritos fueron apixaban 129 (37,8%), rivaroxaban 116 (34,0%) y dabigatrán 96 (28,2%). La indicación mayoritaria fue ACxFA en 332 episodios (97,4%), seguida de TVP/EP en 9 (2,6%). Habían recibido anticoagulación previa con acenocumarol 166 episodios (48,7%) y ninguno con warfarina. La función renal fue normal en 60 (17,6%), mientras que presentaron IR leve 157 (46,0%), moderada 109 (32,0%) y grave 15 (4,4%). Respecto a las interacciones, el fármaco más empleado fue amiodarona, en 49 episodios (14,37%), aunque no precisó ajuste de dosis de ACOD. Se dieron de alta desde la unidad de urgencias 236 (69,2%) y desde hospitalización 105 (30,8%). Presentaron una APFT 261 episodios (76,5%). En el análisis por subgrupos, las prescripciones adecuadas por medicamento fueron: dabigatrán 85 (88,5%), rivaroxaban 84 (72,4%) y apixaban 92 (71,3%); por edad:  $< 90$  años 249 (78,3%) y  $\geq 90$  años 12 (52,2%); y por unidad prescriptora: urgencias 186 casos (78,8%) y sala 75 (71,4%). Se observó un porcentaje significativamente mayor de APFT de dabigatrán frente a apixaban ( $p = 0,002$ ) y a rivaroxaban ( $p = 0,004$ ), así como de pacientes  $\geq 90$  años infradosificados ( $p = 0,004$ ).

**Conclusiones:** Las prescripciones de ACOD se ajustaron a la posología recomendada en ficha técnica en tres cuartas partes de los episodios de alta. Dada la complejidad del ajuste de dosis de estos fármacos, hemos elaborado una hoja informativa como ayuda a los prescriptores.

### **PB-164 Manejo del tratamiento antiagregante en pacientes con dispositivos de asistencia ventricular (DAV) tipo Berlin-Heart Excor utilizando el agregómetro de impedancia Multiplate<sup>®</sup>**

**Castro Quismondo N., Ortiz Bautista C., Martín Mola M., García-Cosío Carmena M. D., Morán Fernández L., Rodríguez Chaverri A., Renes E., Pérez de la Sota E., Delgado Jiménez J. F., Martínez-López J.**

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Introducción y objetivos:** Los dispositivos de asistencia ventricular (DAV) se utilizan de forma cada vez más frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, bien como terapia puente al trasplante cardíaco (TxC) o bien como terapia de destino. Tras el implante del dispositivo, estos pacientes precisan tratamiento anticoagulante y antiagregante para evitar complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas. Para disminuir el riesgo de presentar eventos isquémicos o hemorrágicos debe monitorizarse el efecto antiagregante de estos fármacos. El agregómetro Multiplate<sup>®</sup> es un analizador que determina la función plaquetaria en sangre total (300  $\mu$ l por test) mediante impedancia eléctrica y es altamente



sensible al efecto de algunos fármacos antiagregantes. El objetivo de este trabajo es describir nuestra experiencia en el manejo del tratamiento antiagregante en pacientes portadores de DAV pulsátil tipo EXCOR® (Berlin-Heart) apoyándonos en la información que nos proporciona el agregómetro de impedancia Multiplate®.

**Materiales y métodos:** Entre agosto de 2015 y diciembre de 2016 se realizaron en nuestro centro 6 implantes de DAV pulsátil tipo EXCOR® como puente al TxC. A todos los pacientes se les realizó un test de agregabilidad previo al implante. Tras el implante se realizaron 2 test semanales hasta conseguir rango de antiagregación deseado (ASPI = 10-20 UI, ADP < 30 UI). Posteriormente se realizaron test de agregabilidad ante cambios clínicos como la presencia de depósitos en el dispositivo, eventos tromboembólicos o hemorragias mayores. Todos los pacientes recibieron anticoagulación con heparina no fraccionada hasta conseguir rango objetivo con acenocumarol (INR 3-3.5). Los fármacos antiagregantes utilizados fueron AAS y clopidogrel.

**Resultados:** La edad media fue 46±15 años, 2/3 fueron varones y la función ventricular izquierda media fue 27%. La mediana de tiempo bajo soporte hasta el TxC fue de 104 días. Todos los pacientes se sometieron a TxC y la mortalidad es 0%. Se realizaron un total de 95 test de agregación plaquetaria y casi en 1/3 de ellos (27%) el resultado del test conllevó una modificación en el tratamiento antiagregante. En el postoperatorio precoz, el 50% de los pacientes presentó accidentes cerebrovasculares isquémicos y un 50% hemorragias mayores (putamen izquierdo, taponamiento, hemotórax) sin secuelas. Sin embargo, ninguno de los eventos hemorrágicos ocurrió en relación a niveles de antiagregación por debajo del punto de corte que se considera como alto riesgo hemorrágico. Cabe destacar que en 4 de los 6 pacientes a los que se realizó el estudio de función plaquetaria (Multiplate®) antes de la implantación del dispositivo observamos cierto grado de trombocitopatía que atribuimos a la disfunción cardíaca crítica de los pacientes (Tabla I).

Tabla I				
MULTIPLATE® preimplante	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
TRAP (U) (VN: 90-151)	35	48	33	53
ASPI (U) (VN: 69-137)	53	74	72	44
ADP (U) (VN: 47-122)	22	30	29	27
Colágeno (U) (VN: 59-119)	29	18	28	42

**Conclusión:** La monitorización del efecto del tratamiento antiagregante permite reducir el número de efectos adversos tanto trombóticos como hemorrágicos en los pacientes con DAV pulsátil tipo EXCOR®.

## Trombosis

### PB-165 Relación entre el recuento de leucocitos y la trombosis venosa. Resultados del estudio RETROVE

Vilalta N., Cuevas B., Vázquez-Santiago M., Macho R., Remacha Á., Carrasco M., Mateo J., Fontcuberta J., Souto J. C.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** Existe la evidencia de que la inflamación y la enfermedad tromboembólica venosa están estrechamente relacionadas. La inflamación y el equilibrio hemostático tienen vías de activación y mecanismos de regulación comunes. Se han descrito varios mecanismos para explicar el efecto que tienen los recuentos elevados de leucocitos sobre los eventos vasculares. Principalmente, el efecto trombótico se debe a la presencia de factor tisular (FT) en la superficie de neutrófilos, monocitos y micropartículas. Por este motivo hemos investigado la relación entre el recuento de leucocitos y la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en una cohorte de 800 individuos con y sin trombosis.

**Material y métodos:** El estudio RETROVE (riesgo de enfermedad tromboembólica venosa) es un estudio prospectivo reclutado entre el año 2012 y 2016 en el que se incluyeron 400 individuos con trombosis venosa (excluyendo trombosis paraneoplásica) y 400 controles sanos. Para evaluar la odds ratio (OR) de riesgo de ETV según el recuento de leucocitos se realizó un análisis de regresión logística teniendo en cuenta los factores de confusión [edad, índice de masa corporal (IMC), hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad renal] encontrados en nuestra muestra.

**Resultados:** En nuestra cohorte RETROVE, observamos más ETV espontáneas (273, 68,3%) que no espontáneas (127, 31,8%). Los pacientes presentaban cifras significativamente superiores de monocitos y neutrófilos, mientras que, la cifra de basófilos era inferior que la del grupo de controles (Tabla I). Para el resto de recuentos no se encontraron diferencias. Tal y como se muestra en la tabla II, se encontró una relación altamente significativa entre recuentos elevados de monocitos y ETV espontánea. El recuento de monocitos superior al percentil 90 (cifras > 0,7 x 10e9/L) demostró una fuerte asociación con el riesgo de trombosis con una OR de 2,2 e intervalos de confianza del 95% de 1,5 a 3,3. En el subanálisis entre uno o más eventos trombóticos y entre eventos espontáneos y no espontáneos, tan solo se encontraron diferencias significativas entre los episodios espontáneos y únicos con una OR de 2,3 (1,4-3,7) y de 2 (1,3-3,2) respectivamente.

**Conclusión:** La ETV es una enfermedad compleja. Un elevado recuento de monocitos (incluso dentro del rango de referencia clínica) se asocia con un riesgo doble de ETV. El recuento de monocitos es una herramienta asequible y barata que puede utilizarse como factor de riesgo de trombosis.

Red Investigación Cardiovascular RD12/0042/0032, FIS PI 12/0612 y FIS PI 15/0269.



**Tabla I. Distribución del recuento de leucocitos en los pacientes del estudio RETROVE**

	Pacientes		Controles		p-valor <sup>§</sup>
	n*	Media ± DS <sup>†</sup>	n*	Media ± DS <sup>†</sup>	
Eosinófilos	398	0,18 ± 0,14	394	0,19 ± 0,15	n.s.
Monocitos	400	0,57 ± 0,20	396	0,51 ± 0,18	1.22·10 <sup>-5</sup>
Linfocitos	396	1,9 ± 0,6	400	2,0 ± 0,5	n.s.
Neutrófilos	400	4,1 ± 1,5	396	3,8 ± 1,5	6.8·10 <sup>-3</sup>
Basófilos	396	0,030 ± 0,017	392	0,033 ± 0,019	0.047

Todos los recuentos se informan en 109/L. \*Número de individuos. <sup>†</sup>Media de recuentos leucocitarios y desviación estándar. <sup>§</sup> Se consideran valores estadísticamente significativos con un *p* valor < 0,05.

**Tabla II. Odd ratios de riesgo de ETV teniendo en cuenta el percentil 10 y el percentil 90 de los controles para los monocitos, neutrófilos y basófilos**

	Pacientes*	Controles*	OR (95% CI) <sup>†</sup>	p-valor <sup>‡</sup>
<b>Monocitos</b>				
(0,21-0,34)	13	18	0,8 (0,38-1,65)	n.s.
(0,34-0,7)	302	335	1	-
(0,70-1,60)	85	43	2,2 (1,5-3,3)	0,000112
<b>Neutrófilos</b>				
(1,20-2,3)	27	44	0,59 (0,36-0,98)	n.s.
(2,3-5,53)	319	309	1	-
(5,53-13,00)	54	40	1,22 (0,79-1,88)	n.s.
<b>Basófilos</b>				
(0-0,01)	63	57	1,09 (0,74-1,64)	n.s.
(0,001-0,059)	298	295	1	-
(0,059-0,12)	35	40	0,87 (0,53-1,4)	n.s.

Todos los recuentos se informan en 109/L. \*Número de individuos. <sup>†</sup>Las OR se han ajustado *por edad*, género, IMC, HTA, dislipidemia, diabetes mellitas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad renal. <sup>‡</sup>Se consideran valores estadísticamente significativos con un *p* valor < 0,05.

**PB-166 PTT gestación: a propósito de un caso**

Palomo Bravo Á., Bardan Rebollar D.,  
Rodríguez Fernández M. J., Pascual Martínez A. I.,  
Suárez Arana M., Acebes Tosti R., Butron Vila R.,  
Rodríguez Jiménez A. I., Prieto Bonilla M. R., Heiniger Mazo A. I.  
Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

**Introducción:** La púrpura trombótica trombocitopenica (PTT) es una microangiopatía trombótica por disminución de actividad de ADAMTS13 proteasa de F. von Willebrand. Se caracteriza por trombosis microvasculares que causan trombopenia, anemia hemolítica microangiopática y puede afectar a distintos órganos

(SNC, renal, cardiaco). Es una urgencia médica que requiere un tratamiento precoz.

La TTP puede ser adquirida (autoanticuerpos), o hereditaria (mutaciones de gen del ADAMTS13, siendo este indetectable). Tiene baja prevalencia 4/1.000.000 habitantes, más frecuente en mujeres, edad media de la vida, también relacionada con patología autoinmune, neoplásica y postparto.

**Caso clínico:** Presentamos un caso de PTT en gestante sin AP de interés y AF de ETEV

Mujer 32 años segundi-gesta de 14 semanas, aqueja cefaleas de 1 mes de evolución y en las dos últimas semanas mayor cansancio, y dolor torácico por lo que acudió a urgencias en dos ocasiones. Hace una semana parestesias en cara y extremidades izquierdas, se

resolvieron espontáneamente en media hora, hematomas en extremidades y petequias generalizadas, orinas oscuras en las últimas 48 horas. Analféricamente, trombocitopenia (9.000 plaq) y anemia graves Hb 5,2 g/dl, LDH 1300, Bil T 1,7, coagulación normal, esquistocitos 1,6% en sangre periférica, que sugiere PTT, solicitamos dosificación de Adamts 13, Ac, y autoinmunidad. EF: Somnolencia, palidez mucocutánea, normotensa, apirética, ACR: taquicardia rítmica 125X<sup>2</sup>, Sat 02:95%, no soplos, murmullo vesicular normal. Abdomen blando depresible, no megalias, MMII: hematoma y equimosis. Se traslada a UCI: recibe transfusión de hemafés, inicia esteroides, plasmaféresis, experimentando mejoría clínica desde los primeros recambios. Se confirma actividad de Adamts 13 < 10% y Ac positivos así como ANA, ENA-c y SSA (ant-Roc) positivo, inicia trombotopofilaxia HBPM y AAS. A la vez se le documenta infección urinaria (*K. Pneumonie*) tratada con antibioterapia. La paciente fue sometida a plasmaferesis diarias y posteriormente se espaciaron (total 9), mantuvo Tt° esteroideo en descenso hasta retirada.

**Discusión:** Esta patología se relaciona con alta morbilidad materno-fetal, pero en nuestro caso la monitorización fetal fue normal y acorde. Desde semana 20 gestante asintomática, con recuperación del Adamts 13. En semana 28 sin tratamiento y confirmando PTT remitida, la paciente refiere cefaleas recomendándosele controles de TA. Se le detecta hipertensión y sospecha de preeclampsia, comienza tratamiento antihipertensivo, requiriendo escalar dosis, en semana 31 aún hipertensa a pesar de tratamiento presenta sangrado vaginal diagnosticándose de desprendimiento placentario (DDPP) por lo que se induce el parto.

Lo interesante de este caso de PTT adquirida es su presentación tan precoz (esperable en PTT congénita), pues suelen presentarse al final de la gestación, nuestro caso debutó en 1.º trimestre y con buena respuesta al tratamiento. Asociación con marcadores de autoinmunidad positivos. Aparición en tercer trimestre de preeclampsia y desprendimiento parcial de placenta. Probablemente relacionado con el debut de patología autoinmune. En nuestro caso podemos decir que el diagnóstico, tratamiento y seguimiento estrecho de la gestante permitió concluir la gestación con éxito de una RN sana a las 31+5 sem.

### **PB-167 Manejo de la TVP en una paciente con déficit de antitrombina durante el embarazo**

**Villalba Valenzuela A., Freiria Alberte C., Santiago Balsera M., Cid Haro A. R., Ferrando Gosp F., Blanquer Cots A., Haya Guaita S., Bonanad Boix S.**

Hospital Universitario y Politécnico de la Fe. Valencia

**Introducción:** La deficiencia congénita de la antitrombina (AT) es una trombofilia grave pero infrecuente. Se encuentra asociada con un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y pérdida fetal, y en su tratamiento puede aparecer resistencia a la heparina.

**Caso clínico:** Presentamos una mujer de 29 años, diagnosticada de déficit de AT (heterocigota para la delección c.792-793delCT) con valores en torno 60-65% (70-125%) tras TVP en vena poplítea izquierda en 2010. Su padre y dos hermanos también fueron diagnosticados durante el estudio familiar. Acude embarazada de 30 semanas,

remitida desde su hospital de referencia con una TVP en miembro inferior izquierdo por trombosis parcial de la vena femoral superficial izquierda. La paciente, con un peso de 76 kg, seguía tratamiento con enoxaparina 60 mg/24 horas desde el inicio de la gestación. Al diagnóstico de la nueva TVP en su hospital se aumentó la enoxaparina a 60 mg/12 horas. Sin embargo, 48 horas más tarde se observó una progresión de la trombosis por eco *doppler*. En ese momento los valores medidos de anti Xa eran de 0,24 UI/mL. A su llegada a nuestro hospital se aumentó la dosis de enoxaparina a 80 mg/12 horas, consiguiendo un valor de anti Xa de 0,37 UI/mL. Por tanto, dada la dificultad de alcanzar una anticoagulación plena se comenzó tratamiento combinado con antitrombina (Anbinex®) para alcanzar valores en plasma de AT en torno a 80-100 UI/dL (%). En un control ecográfico 20 días más tarde se observó repermeabilización parcial del sistema venoso profundo, y repermeabilización completa de la vena femoral superficial y vena poplítea izquierdas. La paciente fue dada de alta con enoxaparina 80 mg/12 horas y factor de antitrombina, continuados hasta el parto. Se programó finalización inducida de la gestación, y el día señalado se administró AT 13 UI/Kg, y enoxaparina 40 mg a las 6 horas de la finalización del embarazo, con escalada progresiva de dosis en días posteriores asociadas a Anbinex® 13 UI/Kg/día. En el día +2 se inició acenocumarol asociado a enoxaparina 80 mg/12 horas hasta alcanzar INR en rango. Posteriormente, se ha mantenido la anticoagulación con acenocumarol sin otras complicaciones, y recientemente ha expresado de nuevo deseo gestacional.

**Discusión:** La antitrombina es una glicoproteína de origen hepático con especificidad para inhibir formando complejos irreversibles. Su función principal es la de inhibir el FXa y la trombina. Las heparinas favorecen y potencian la activación y formación de este complejo enzima-inhibidor. Su déficit congénito es una trombofilia poco frecuente, pero de muy alto riesgo de TEV, y que en ocasiones puede presentar resistencia al tratamiento con heparinas. Por tanto, es imprescindible el seguimiento de estos pacientes y la prevención de factores de riesgo de TEV asociados. En caso de TEV el tratamiento con heparina debe ser monitorizado con anti Xa para detectar precozmente una posible resistencia al mismo, y valorar el aumento de dosis de heparina o la necesidad de tratamiento coadyuvante con concentrados de AT.

### **PB-168 La eosinofilia como elemento favorecedor de la aparición de episodios tromboticos en el contexto de un síndrome paraneoplásico**

**Morente Constantín E., Fernández Jiménez D., Mesa Simón B., García Ruiz M. A., Gutiérrez Pimentel M. J., Jurado Chacón M.**

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción:** Los síndromes hipereosinofílicos son entidades en las cuales existe una sobreproducción de eosinófilos, asociando el daño de uno o más órganos provocado por la infiltración eosinofílica y la acción de los mediadores. Una de las posibles causas de aparición de un síndrome hipereosinofílico es el desarrollo de un síndrome paraneoplásico. Se encuentra eosinofilia en aproximadamente un 1% de los pacientes con cáncer, alcanzando una cifra del 10% en el caso de los linfomas (en el caso de los tumores hematológicos, la eosinofilia

podría estar estimulada por vía de las interleucinas). El objetivo es destacar los síndromes hipereosinofílicos como síndromes paraneoplásicos, siendo posible su asociación con la aparición de trombosis.

**Caso clínico:** Mujer de 48 años con antecedentes de hipercolesterolemia y de trastorno distímico, que padece un adenocarcinoma de pulmón en estadio IV con metástasis cerebrales. Fue tratada con quimioterapia y radioterapia, a pesar de lo cual el tumor fue progresando, llegando a infiltrar el hígado. En el contexto de la enfermedad tumoral, la paciente desarrolló una eosinofilia progresiva como síndrome paraneoplásico. Coincidiendo con la aparición de la eosinofilia, la paciente comenzó a desarrollar fenómenos trombóticos, en forma de trombosis venosas profundas de repetición en miembros inferiores. Por tal motivo se llevó a cabo un estudio de trombofilia completo, que resultó normal. Se dedujo, por lo tanto, que la aparición de dichos fenómenos fue debido a la eosinofilia, además del riesgo de trombosis que lleva asociado el cáncer *per se*. Se inició en tratamiento con tinzaparina. El desenlace de la paciente fue catastrófico, al sufrir un tromboembolismo en la arteria pulmonar principal izquierda, con extensión a arteria lobar inferior y a la porción proximal de las ramas segmentarias de la pirámide basal y llingula. Dicho tromboembolismo pulmonar masivo propició el fallecimiento de la paciente. Hay un número considerable de estudios que sugieren que tanto las arterias como las venas pueden dañarse en los síndromes hipereosinofílicos, si bien es cierto que los mecanismos son desconocidos. Ejemplos de fenómenos oclusivos de la macrovasculatura son la oclusión de la arteria femoral, los tromboembolismos pulmonares o las trombosis de los senos intracraneales. La trombosis de la microvasculatura y la subsecuente oclusión es debida a un daño endotelial favorecido por la infiltración del mismo por parte de los eosinófilos. Combinada con la anterior, influye la activación de la cascada de la coagulación. Ejemplos de situaciones en las cuales las eosinofilia afectan a los vasos de pequeño calibre son el fallo renal agudo y el fenómeno de Raynaud, situación en la que podría llegar a producirse una necrosis digital.

**Discusión:** Los síndromes hipereosinofílicos pueden dar lugar a una situación protrombótica, al producir un daño endotelial y al tener un impacto a distintos niveles de la cascada de la coagulación. Sin embargo, los mecanismos precisos siguen siendo a día de hoy desconocidos.

Por lo tanto, se debe contemplar la posibilidad de que se desarrollen eventos trombóticos en aquellos pacientes oncológicos en los cuales ha tenido lugar la aparición de una eosinofilia como síndrome paraneoplásico.

### PB-169 Análisis descriptivo de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa recurrente no provocada en el sector III de Zaragoza

Alonso Madrigal C., Gavín Sebastián O., Izuzquia Fernández M., Sánchez Quiñones B., Martínez Fernández R., Dobón Rebollo M., Dourdil Sahún M. V., Martínez Lázaro B., Palomera Bernal L.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

**Introducción:** La incidencia anual de ETEV estimada en España oscila entre 63 y 154 casos/100.000 habitantes/año. Los pacientes

con TEV no provocado constituyen el 25-50% de todos los pacientes con trombosis. Estos tienen mayor riesgo de presentar un segundo episodio tromboembólico tras suspender la anticoagulación.

**Objetivos:** Pretendemos identificar los factores intrínsecos del paciente y los relacionados con el tratamiento anticoagulante que pueden predisponer a un TEV recurrente.

**Material y métodos:** Los pacientes evaluados proceden del Área de Salud III del mapa sanitario de Aragón (293.892 habitantes) (Figura 1). Se ha obtenido el listado de pacientes registrados en el programa de gestión de tratamiento anticoagulante (GOTA) de Werfen hasta enero 2016, con diagnóstico de ETEV en cualquiera de sus presentaciones clínicas. De 613 pacientes con diagnóstico de ETEV no provocada, 27 pacientes presentaron dos o más episodios trombóticos recurrentes no provocados.

Tras la suspensión del tratamiento, los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 12 meses. Los datos epidemiológicos, clínicos y biológicos se obtuvieron de manera retrospectiva a través de la historia clínica informatizada y del programa GOTA.

**Resultados:** Hombres: 55,55%, mujeres: 44,44%. Edad media: 57 años. Las comorbilidades médicas más frecuentes fueron obesidad: 33,33%, e insuficiencia venosa crónica: 29,63%. Otras: cardiopatías: 25,93%, hábito tabáquico: 14,81%, diabetes mellitus: 11,11%. La localización más frecuente del primer episodio trombótico fue la TVP proximal EEII: 44,4%. TEP: 37%. En la retrombosis, la localización más frecuente fue la TVP proximal EEII: 46,2%. El TEP es la localización que más se repite en el segundo episodio cuando el primer episodio fue un TEP. La localización menos frecuente en primer y segundo episodio es la TVP distal de EEII. Se solicitó estudio de trombofilia en el 25%. Negativa: 15,62%. Trombofilia genética (FVLLeiden): 21,87%. Trombofilia plasmática (déficit antitrombina, proteína C y proteína S; resistencia a la proteína C activada (RPCA): 6,25%. Duración del tratamiento anticoagulante: 6 meses: 48,15%; 12 meses: 25,93%; 3 meses: 18,52%; y menos de 1,5 meses: 7,41%.

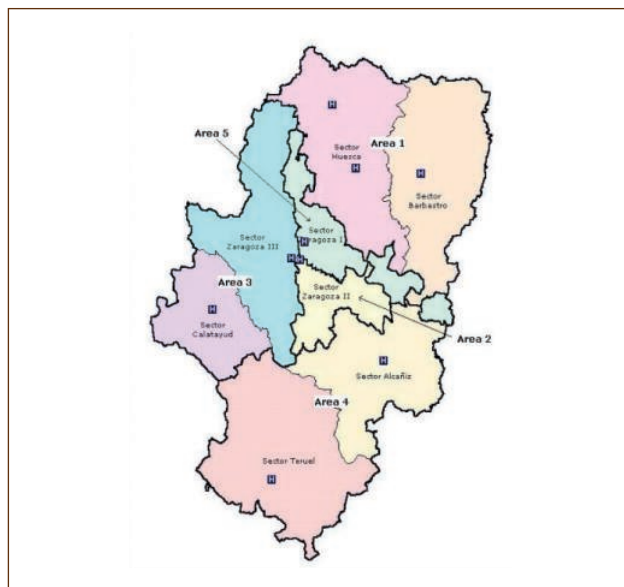


Figura 1. Mapa sanitario de la Comunidad Autónoma de Aragón.

Los pacientes con TVP distal de EEII fueron los que recibieron tratamiento durante más tiempo (media de 19 meses), TEP: media de 16 meses. El tiempo medio entre la retirada del tratamiento anticoagulante y el siguiente evento fue de 35 meses. El 59,26% de los pacientes presentó un rango subóptimo de anticoagulación (TRT < 60%). El mejor TRT corresponde a la TVP distal de EEII (TRT 57%), el TEP tiene el peor TRT. En el 14,81% se determinó el Dímero-D tras finalizar el tratamiento: media de 1020.

**Conclusión:** Los resultados de nuestra serie reproducen los datos obtenidos en la literatura revisada, los pacientes con TVP recurrentes como TVP. El tiempo medio de tratamiento anticoagulante es muy variable, no siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales. En los pacientes anticoagulados con AVK, el 60% presentan un control subóptimo del tratamiento anticoagulante.

## Coagulopatías congénitas

### PB-170 Utilización de complejo protrombínico activado (FEIBA®) en el manejo de un paciente pediátrico con hemofilia A grave e inhibidor

Domínguez-Pinilla N.<sup>1</sup>, Zamora Gómez M.<sup>1</sup>, Jiménez Juste V.<sup>2</sup>, Cuesta Tovar J.<sup>1</sup>, Álvarez M. T.<sup>2</sup>, Rodríguez Alen A.<sup>1</sup>, Rivas I.<sup>2</sup>, Rollón Simón N.<sup>1</sup>, García Palomo M.<sup>1</sup>, Martín M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo. <sup>2</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:** La presencia de inhibidores es una de las complicaciones más frecuentes en el manejo de la hemofilia A. Aparecen en un 5-7% de los pacientes tratados con factor VIII (12-13% de los pacientes con hemofilia grave). Suelen aparecer en las primeras 20 exposiciones que tiene el paciente al factor y su presencia dificulta de forma importante el manejo clínico. La inducción de inmunotolerancia (ITI) consiste en la administración de dosis elevadas y continuas de factor VIII con el fin de inducir tolerancia inmunológica antígeno-específica. El éxito de la ITI se sitúa en torno al 70% de los pacientes con inhibidor. Durante el tiempo que se detecta el inhibidor el paciente está sometido a mayor riesgo de sangrado. El uso de los llamados agentes *bypass* (complejo protrombínico activado (FEIBA®) o factor VII recombinante activado (Novoseven®) puede estar indicado en caso de sangrado o en profilaxis en estos pacientes.

**Métodos:** Se presenta el caso de un paciente de 3 años diagnosticado a los 5 meses de hemofilia A grave en contexto de estudio familiar (varios hermanos de la madre fallecidos por complicaciones de hemofilia). Cuantificación de factor VIII: 1 UI/dL. Se inicia profilaxis a los 12 meses de vida con dosis de factor VIII recombinante de 40 UI/Kg 1-2 veces por semana. Preciso en 2 ocasiones administración de factor VIII recombinante (3 exposiciones cada 12 horas) por hematoma lumbar y hematoma testicular postraumático. Tras 7.<sup>a</sup> exposición se detecta inhibidor de bajo título (0,6 UB) por lo que se suspende la administración (no

sangrados vitales ni hemartros previos). Tres semanas después se detecta inhibidor de alto título (70 UB).

Con título de inhibidor de 28 UB se inicia ITI con factor VIII recombinante 100 UI/kg/día que mantiene durante 12 meses. Tras objetivarse desaparición del mismo pasa a régimen de profilaxis (50 UI/kg cada 48 horas). 11 meses después coincidiendo con infección del catéter venoso central presenta título de inhibidor de 3,6 UB, por lo que se reinicia ITI con factor VIII recombinante a dosis de 100 UI/kg/día. Presenta posteriormente múltiples infecciones asociadas a Port-A-Cath por lo que se retira en marzo de 2017.

**Resultados:** A los 3 años se intenta pasar a profilaxis por vía periférica con entrenamiento. En ese contexto desarrolla importante tumefacción dolorosa de miembro superior derecho (compatible con hematoma difuso de los flexores del carpo y los dedos) con niveles de factor VIII valle indetectables y presencia nuevamente de inhibidor de alto título (38,4 UB), por lo que se inicia tratamiento con complejo protrombínico activado (FEIBA®) 75 UF/kg cada 12 horas hasta mejoría clínica y ecográfica, pasando posteriormente a régimen de profilaxis (80 UF/kg 3 veces por semana), con buen control posterior de hemorragias y sin presentar complicaciones tromboticas. Continúa mismo régimen de ITI con descenso del título de inhibidor (10 UB) 1 mes después de haber presentado la complicación hemorrágica.

**Conclusión:** La utilización de agentes *bypass* en el paciente hemofílico con inhibidor es un método seguro de tratamiento y prevención del sangrado. En pacientes pediátricos con clínica hemorrágica debe valorarse el inicio de profilaxis con agentes *bypass* de forma precoz tras la detección de alto título de inhibidor con el fin de evitar complicaciones hemorrágicas graves.

### PB-171 Déficit combinado de factores como hallazgo casual en pruebas preoperatorias. Serie de dos casos en centro hospitalario

Rivera Ginés A. B., Morente Constantín E., Mesa Simón B., Gómez Morales M., Gutiérrez Pimentel M. J., García Ruiz A., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción:** El déficit combinado de factores V y VIII es un trastorno hereditario provocado por un único defecto genético en mutaciones de los genes LMAN1 o bien MCFD2, con transmisión autonómica recesiva y reducción en los niveles y actividad de estos factores. En cuanto al déficit combinado de factores V y VII, las alteraciones genéticas pueden ser múltiples puesto que el primero está codificado en el cromosoma 1 y el segundo en el 13. Aunque es más frecuente la asociación de déficit de V y VIII combinados, también se ha observado con cierta frecuencia la asociación de déficit de V y VII de manera simultánea.

**Métodos y resultados:** Se presentan dos pacientes, un varón de 35 años, con una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, y una paciente de 35 años, con alargamiento del tiempo de protrombina, ambos descubiertos al realizarse un estudio preoperatorio, ninguno de los dos refirió antecedentes de sangrados personales, ni familiares conocidos.



**Resultados:** En el varón, al realizar un segundo estudio de coagulación, los valores del APTT se encontraron dentro de la normalidad con prolongación del tiempo de protrombina, por lo que se decide ampliar estudios, y en una tercera determinación permanecen prolongados tanto el APTT como el tiempo de protrombina. La bioquímica mostró únicamente una discreta elevación de bilirrubina, y al realizarse dosificación de factores de ambas vías se encuentra un descenso de los factores V y VIII de la coagulación, ambos en niveles hemostáticos, por lo que se indican medidas profilácticas y se realiza intervención sin complicaciones.

En la paciente, la realización de un segundo estudio de coagulación confirmatorio reveló un tiempo de protrombina alargado con APTT normal, por lo que se procede a dosificar los factores de la vía extrínseca encontrando un descenso de niveles de factores V y VII, diagnosticándose la paciente de un déficit de dichos factores. Se administró konakión y amchafibrin previo a la cirugía que transcurrió sin incidencias.

**Conclusiones:** El déficit combinado de factores V y VIII de la coagulación es una alteración infrecuente, de herencia autonómica recesiva e independiente de la hemofilia A y del déficit aislado del factor V. Se puede manifestar por sangrados cutáneos o en otros casos articulares de intensidad leve o moderada. Es fundamental la realización de factores de ambas vías de la coagulación y determinar los niveles hemostáticos de los factores ante la prolongación persistente de tiempos de coagulación como son el APTT y el TP, siendo necesario, en caso de intervenciones quirúrgicas, indicar medidas ante probables sangrados intraoperatorios. En cuanto al déficit combinado de factores V y VII, sigue una herencia autosómica recesiva, cursa con hemorragias ante traumatismos o cirugía, siendo las espontáneas poco frecuentes y se diagnostica con la dosificación de estos factores al encontrar un TP permanentemente alargado con o sin alteración del APTT. Se corrige administrando plasma fresco y concentrados de factor VII siempre que sus niveles no estén en rango hemostático para, al igual que en el déficit combinado de factor V y VIII, minimizar el riesgo de complicaciones hemorrágicas intraoperatorias.

**PB-172 Hemofílico A grave con inhibidores sometido a inducción de inmunotolerancia de rescate con terapia inmunosupresora e hipogammaglobulinemia secundaria**

**Santiago Balsera M.<sup>1</sup>, Villalba Valenzuela A.<sup>1</sup>, Freiria-Alberte C.<sup>1</sup>, Argilés B.<sup>2</sup>, Cid A. R.<sup>1</sup>, Izquierdo S.<sup>2</sup>, Bonanad S.<sup>1</sup>, Haya S.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Unidad de Hematología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

**Introducción:** La erradicación del inhibidor en los hemofílicos es el objetivo fundamental en aquellos pacientes que lo han desarrollado. Los agentes inmunosupresores no suelen utilizarse en primeras líneas de inducción de inmunotolerancia (ITI).

**Métodos y resultados:** Presentamos a un paciente hemofílico A grave con inversión en el intrón 22, que desarrolló inhibidores al año de vida tras 3 días de exposición a FVIII recombinante,

Helixate®. El título máximo histórico antes de iniciar el ITI fue de 11 UB/mL. Cinco meses después de la detección del inhibidor y con un título de 4.7 UB/mL, inició el ITI, produciéndose un pico máximo de inhibidor durante el mismo de 209 UB/mL. El paciente fracasó a diferentes líneas de ITI efectuadas desde julio/2007 a mayo/2011: Helixate® 50UI/kg tres días por semana, FVIII plasmático con factor von Willebrand, Fanhdi® a dosis similar, Fanhdi® 200 UI/kg tres días por semana, Fanhdi® 200 UI/kg/día, un ciclo de prednisona durante 3 semanas e inmunoglobulinas en 3 ocasiones (Figuras 1-3). En febrero de 2012, se inició rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> (cuatro dosis semanales) y Fanhdi®, 200 UI/kg/día. En dos meses, el FVIII a las 24 horas era > 50 UI/dL. Al descender la dosis de FVIII, se apreció un empeoramiento de la vida media del mismo, administrando una dosis adicional de rituximab en noviembre de 2012. Dos años después, con una dosis de FVIII de 130 UI/kg/48 h los valores valle eran de 5-7 UI/dL, considerándose la respuesta de éxito parcial. En octubre de 2015, volvió a objetivarse un descenso de la vida media del factor, por lo que se aumentó la pauta a 130 UI/kg/24 h. En Enero de 2017, se llevó a cabo un descenso paulatino de la dosis de factor. Actualmente, con 25 UI/kg/día, el FVIII tiene una vida media de 12 horas.

Desde los 2 años de vida, el paciente presentaba bronquitis asmática exacerbada frecuentemente por infecciones. Además,

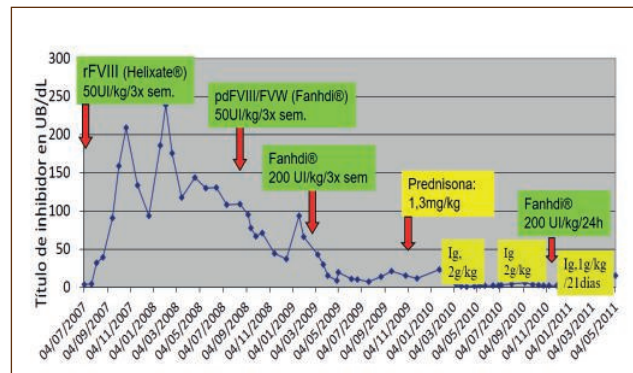


Figura 1

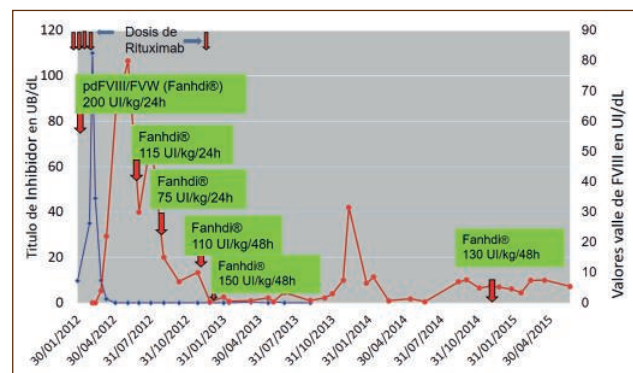
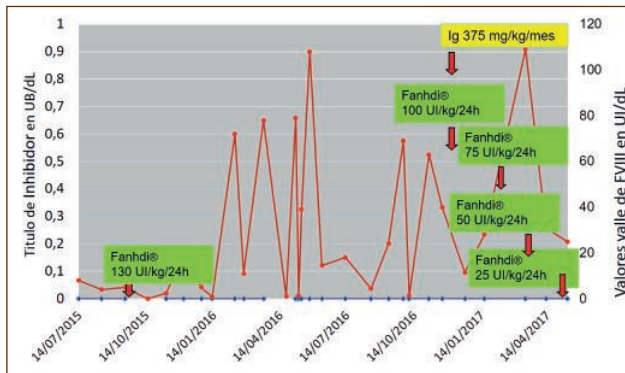


Figura 2





**Figura 3**

se acompañaba de hiperIgE (máximo 1.528 U/mL en febrero de 2012) e hipereosinofilia (máximo 14.240/ $\mu$ L en diciembre de 2013), con estudio de médula ósea normal. A pesar de presentar

una recuperación de linfocitos CD19 tras el tratamiento con rituximab, se detectó hipogammaglobulinemia global; con valores mínimos de IgG 267 mg/dL en julio de 2013, IgA 4 mg/dL en febrero de 2014 e IgM 22 mg/dL en junio de 2015. Consecuentemente, el paciente experimentó incremento de los procesos infecciosos, destacando 4 neumonías. Debido a ello, se empezó terapia sustitutiva con inmunoglobulinas 375 mg/kg/mes en diciembre de 2016. Tras iniciarla, se apreció una normalización en la vida media del FVIII.

**Conclusión:** Situaciones de hiperestimulación del sistema inmune, como la hiperreactividad bronquial, podrían contribuir a una peor respuesta al ITI.

El tratamiento inmunosupresor unido a dosis altas de factor puede ser útil en pacientes no respondedores a otras líneas de ITI. La disfunción permanente de linfocitos B es un efecto adverso potencial y grave en estos pacientes, que implica la necesidad de añadir tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. En nuestro paciente, estas podrían haber contribuido a la normalización de la vida media del FVIII.

