ISSN 2250-8309
ISSN 0329-0379

HEMATOLOGIA

NÚMERO EDUCACIONAL

XVI CONGRESO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

VII Curso Educacional de la ISTH

CONGRESO
CAHT 2024



VOLUMEN 28
Número Extraordinario
OCTUBRE 2024

Sociedad Argentina de Hematología

GRUPO CAHT
GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

2 al 5 de octubre de 2024
Centro de Convenciones UCA - Puerto Madero - CABA

ARGENTINA
C.A.B.A.

RED DE CONSULTAS



Grupo de Promoción y Acceso a los Recursos en Hemostasia y Trombosis

GRUPO CAHT

GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Podés hacer consultas sobre casos clínicos o bioquímicos complejos.

Las consultas no tienen costo y serán resueltas por los expertos de los distintos grupos de trabajo del CAHT.

HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista está indizada en la Base de Datos NÚCLEO BÁSICO, LILACS, BIREME BRASIL, LATINDEX,
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC *Data Bases*)
Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico - REDIB, DOAJ
ISSN: 2250-8309 (versión en línea)

Comisión Directiva

Presidenta: Dra. Juliana Martínez Rolón – Fundaleu, CABA, Argentina. **Vice-Presidenta:** Dra. María Marta Rivas – Hospital Austral, Pilar, Provincia de Bs As, Argentina. **Secretaria General:** Dra. Natalia Schütz – Hospital Italiano, CABA, Argentina.
Secretaria de Actas: Dra. Silvina Palmer – Hospital Británico, CABA, Argentina.
Tesorera: Dra. Silvana Cugliari – Instituto A. Roffo, CABA, Argentina.

Director: Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA
Secretaria de Redacción: Dra. Cristina Duboscq, Hospital Británico, CABA

Comité Editor

Brodsky, Andrés - Hospital de Clínicas J de San Martín, Bs. As., Argentina
Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina
Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina
Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina
Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Mariela Escalante
Producción y Comercialización

Glicela Díaz
Diseño Gráfico

Dr. Gustavo Chiappe
Corrector Gramatical

Consejo Científico Asesor

Altuna, Diana
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Arbelbide, Jorge
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Ávalos Gómez, Vanesa
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Aversa, Luis
Hospital de Niños "R Gutiérrez", CABA, Argentina

Baques, Alejandra
Hospital Cesar Milstein. CABA, Argentina

Basquiera, Ana Lisa
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Belli, Carolina
Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Bendeck, Georgina
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Bertolaccini, María Laura
King's College London, UK

Bezares, Raimundo
Hospital Álvarez. CABA, Argentina

Casais, Patricia
Centro de Hematologia Pavlovsky; Instituto de Investigaciones Epidemiologicas, Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Castro Rios, Miguel
Centro de Hematología Clinica de San Isidro. Bs. As., Argentina

Claudio, Rosa
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Corzo, Ariel
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Cugliari, M. Silvana
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - UBA. CABA, Argentina

Custidiano, Rosario
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

De Goycoechea, Diego
CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois). Lausanne - Suiza

Donato, Hugo
Hospital de Niños, San Justo. Bs. As., Argentina

Duarte, Patricio
CEMIC. CABA, Argentina

Dupont, Juan
CEMIC. CABA, Argentina

Enrico, Alicia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Erramouspe, Beatríz
Hospital César Milstein. CABA, Argentina

Feliu, Aurora
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Fernández, Isolda
Fundaleu. CABA, Argentina

Fondevila, Carlos
Sanatorio Bazterrica. CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo
Fund. Favaloro. CABA, Argentina

Gamberale, Romina
Instituto de Medicina Experimental (IMEX). CONICET, Academia Nacional de Medicina (ANM). CABA, Argentina

Goedelman, Carolina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Gonzalez, Jaqueline
Hospital C. G. Durand. CABA, Argentina

Gutierrez, Marina
Laboratorio de Análisis Clínicos - Centro Rossi. CABA, Argentina

Heller, Paula
IDIM E Lanari. CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo
Sanatorio Sagrado Corazón. CABA, Argentina

Korin, Jorge
Sanatorio Los Arcos. CABA, Argentina

Kuperman, Silvina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Kusminsky, Gustavo
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Lazarowski, Alberto
Fac. Farmacia y Bioquímica UBA. CABA, Argentina

Maneyro, Alberto
Complejo Médico Churruca-Visca. CABA, Argentina

Martínez Rolón Juliana
Fundaleu. CABA, Argentina

Mateos, María Victoria
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca/IBSAL. España

Milone, Jorge
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Milovic, Vera
Hospital Alemán. CABA, Argentina

Moiraghi, Beatríz
Hospital Ramos Mejia. CABA, Argentina

Neme, Daniela
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina

Oleastro, Matías
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. CABA, Argentina

Palmer, Silvina
Hospital Británico. CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina

Pavlovsky, Miguel
Fundaleu. CABA, Argentina

Ponzinibbio, Carlos
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Prates, Virginia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Quarchioni, Micaela
Hospital Británico. CABA, Argentina

Remaggi, Guillermina
Fundaleu. CABA, Argentina

Rey, Irene
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Rivas, María Marta
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

Rojas, Francisca
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Rossetti, Estefanía
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Rossi, Andrea
Fundación Favaloro. CABA, Argentina

Rosso, Diego
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Sackman, Federico
Fundaleu. CABA, Argentina

Schattner, Mirta
CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina

Sciuccati, Gabriela
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Shanley, Claudia
Hospital Británico. CABA, Argentina

Shultz, Natalia
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Slavutsky, Irma
Instituto de Medicina Experimental. (CONICET Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires). CABA, Argentina

Stemmelin, Germán
Hospital Británico. CABA, Argentina

Torres, Oscar
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

Varela, Ana
Hospital Ramos Mejía CABA, Argentina

VijnovichBaron, Anahí
Centro de Patología y Citología CEPACIT. CABA, Argentina

Wannesson, Luciano
Fundaleu. CABA, Argentina

Zerga, Marta
Hospital Roffo. CABA, Argentina

VOLUMEN 28 Nº EXTRAORDINARIO • Octubre 2024 • Publicada en Octubre de 2024 • Buenos Aires, Argentina
Edición: **Sociedad Argentina de Hematología**: Julián Alvarez 146 - C1414 DRD - TEL/FAX: (54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar / e-mail: **revista@sah.org.ar** / contacto: **Mariela Escalante**
Hematología se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología
Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año
Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751
El contenido de los artículos y de los avisos publicitarios no reflejan necesariamente la opinión del Editor
OPEN ACCESS

Grupo de Promoción y Acceso a los Recursos en Hemostasia y Trombosis

GRUPO CAHT

GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO
DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Encuesta para ser respondida solo por **BIOQUÍMICOS Y BIOQUÍMICAS**

Queremos conocer
tu formación
BIOQUÍMICA EN HEMOSTASIA
y cuáles son tus condiciones laborales

¿Nos ayudás completando este formulario?

GRUPO CAHT

GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO
DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

ANTI
coagul.ar

Podés acceder a la APP
escaneando el QR o
tipeando directamente
en tu navegador:
anticoagul.ar/

APP

VIDEOTUTORIALES

Una nueva APP. Un nuevo recurso para el consultorio de anticoagulación.

Historia clínica breve y ágil para un mejor seguimiento de pacientes

Información concisa para profesionales y pacientes

Funciones que facilitan el trabajo: TTR, sugerencias de dosis, etc

Envío automático de la ficha de indicación por teléfono o e-mail a los pacientes

Consultas por e-mail:
anticoagular@grupocaht.com

Palabras de bienvenida
Dr. Luis Alberto Bastos

Presidente Grupo Cooperativo
Argentino de Hemostasia y Trombosis

EDITORIAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis
Octubre 2024

Estimados socios y colegas,

En nombre de la Comisión Directiva me complace anunciarles la publicación nuevamente de un número especial de la revista Hematología dedicado integramente a nuestro evento más importante el Congreso CAHT.

El **XVI Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis** se desarrollará conjuntamente con el **VII Curso Educacional de la ISTH**, teniendo como sede la Universidad Católica Argentina (UCA), lugar que nos ha reunido en repetidas ocasiones.

Contaremos con destacados disertantes nacionales y también extranjeros como Riten Kumar, Kathleen Freson y Beverley Hunt. Las actividades estarán organizadas en 11 Simposios, 3 Talleres, 3 Conferencias Plenarias, 7 Simposios de la Industria, 1 Simposio conjunto con la SAH. También tendremos la presentación de comunicaciones orales, casos clínicos, avances de los Proyectos CAHTalizar y trabajos libres como e-posters. Distinguiremos a un Colega destacado por su trayectoria y aporte a la Hemostasia y Trombosis en la Conferencia Rouvier. Finalmente el Curso Educacional del ISTH se desarrollará en 6 sesiones.

Agradezco por su tiempo y compromiso a los autores y a todos los que hicieron posible lograr este número especial. También agradezco a todos los que colaboraron en la realización de este evento, Comité Científico, disertantes, socios y colegas que aportan desde su lugar y a las empresas ya que con su contribución lo hacen posible.

Esperamos que en este congreso logremos nuevamente un ámbito de aprendizaje e intercambio tanto en lo científico como en lo humano, cualidades que caracterizan a los Congresos del CAHT.

Luis Alberto Bastos
Presidente Grupo Cooperativo
Argentino de Hemostasia y Trombosis

XVI CONGRESO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH



COMISIÓN DIRECTIVA GRUPO CAHT

Presidente
Luis Alberto Bastos

Tesorera
María Ines Marcone

Secretario:
Alberto Maneyro

Coord. Asociado:
Laura Fornasiero
María Fabiana Alberto

Vocales:
Fernanda L. González
Mónica A. Martí
Verónica Privitera
Vocales suplentes:
Carolina Cervio
Romina Chiatti
María de la Paz Domínguez

Revisoras de cuentas:
Carolina E. Vita
Elisa R. Stemberg†

Revisora de cuentas suplente:
Marina S. López

COMITÉ CIENTÍFICO CONGRESO CAHT 2024

Coordinadora:
Alicia Blanco - Academia Nacional de Medicina

Integrantes:
María Fabiana Alberto - Academia Nacional de Medicina

Eliana Annetta - Hospital de Pediatría Garrahan

Luis Aversa - Fundación Hospitalaria / CSL Behring Argentina

Alejandra Baques - Hospital César Milstein

José Ceresetto - Hospital Británico de Buenos Aires

Verónica Cortés Guerrieri - Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari

Cristina Duboscq - Hospital Británico de Buenos Aires

Carla Giumelli - Instituto de Cardiología de Corrientes

Nora Goette - lnstituto de lnvestigaciones Médicas Alfredo Lanari

Marina Sol López - Hospital Italiano de Buenos Aires / Nexo EDU-ISTH

Dolores Puente - Fundación Favaloro

Alejandra Scazziota - Facultad de Farmacia y Bioquímica - UBA

HEMATOLOGÍA
ARGENTINA

VOLUMEN 28 Nº EXTRAORDINARIO • Octubre 2024

CONTENIDO

SIMPOSIO A - DISTINTAS TROMBOSIS, DISTINTOS TRATAMIENTOS
Anticoagulantes Orales Directos (DOACs) en Válvulas Protésicas. Situaciones combinadas - Fibrilación Auricular – Post quirúrgico.
José Luis Fedele 13

Trombosis venosa cerebral en pediatría.
Gabriela Sciuccati 20

SIMPOSIO B - SISTEMA PLASMINÓGENO - PLASMINA: ¿QUÉ HAY DE NUEVO?
Acción del tPA en el sistema nervioso central
Silvina Pons 28

Fibrinólisis en pacientes quemados graves
María Alejandra Guzmán 32

SIMPOSIO C - LO NUEVO Y LO EXCLUIDO EN ANTICOAGULACIÓN
Realidades y perspectivas del tratamiento con anti-FXI/FXIa
Paulo Colimodio 38

SIMPOSIO D - PLAQUETAS AL LÍMITE
Alteraciones asociadas a hiperproducción plaquetaria: síndromes mieloproliferativos y tratamiento
Paula Graciela Heller 46

Hipoproducción plaquetaria y tratamiento de la TPI
Carlos G. Fondevila 51

SIMPOSIO E - HEMORRAGIA Y TROMBOSIS EN DIFERENTES SITUACIONES CLÍNICAS
Desórdenes de la angiogénesis y anomalías vasculares asociadas a hemorragia y trombosis. Abordaje clínico y farmacológico desde una perspectiva genético molecular y traslacional.
Marcelo M Serra, Julia E Udaquiola 57

Sangrado crítico en pediatría
Luis Aversa, María Ines Marcone 74

CONFERENCIA ROUVIER
Von Willebrand: una historia que cumple cien años
Adriana Inés Woods..... 82

TALLER 1 - DIAGNÓSTICO Y MONITOREO DEL TRATAMIENTO EN HEMOFILIA
Diagnóstico de mujeres portadoras de Hemofilia, su impacto.
Mauro Davoli..... 89

Aporte de la genética molecular en las discrepancias fenotipo/genotipo
Liliana Rossetti..... 96

Monitoreo del tratamiento en Hemofilia
Rodolfo Emanuel Sueldo..... 100

SIMPOSIO F - SANGRADO: ESTADIFICACIÓN, CAUSA/NO CAUSA Y CONSECUENCIA
Sangrado por dosis supraterapéuticas de anticoagulación
Maria Marcela Beligoy..... 113

SIMPOSIO G - INMUNOLOGÍA EN HEMOSTASIA Y TROMBOSIS
Inflamación y autoinmunidad
Mirta Giordano..... 120

Inmunotrombosis y complemento
Célia Dos Santos..... 127

SIMPOSIO H - SAF: AVANCES, DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS
Pros y contras de los criterios de clasificación de SAF/EULAR 2023
María Lucila Romero..... 135

Tromboprofilaxis primaria en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos
Diana Penchasky..... 141

Dificultades en la detección de Anticuerpos Antifosfolípidos
Silvina Eliana Annetta..... 150

SIMPOSIO I - ENFERMEDAD HEPÁTICA Y HEMOSTASIA: UN DELICADO EQUILIBRIO
Enfermedad hepática y hemostasia. Sangrado y trombosis en pediatría.
Diana Rita María Altuna..... 161

Sangrado y trombosis en enfermedad hepática en adultos. Lo que sabíamos, lo que sabemos y lo que deberemos aprender.
Alejandra Martí..... 166

SIMPOSIO J - MÁS ALLÁ DE LOS FACTORES CLÁSICOS
Microbiota y prevención de enfermedades crónicas: presente y futuro del enfoque diagnóstico y terapéutico
Martin Vazquez.. 179

Tejido adiposo epicárdico: un (no tan) nuevo protagonista en la enfermedad cardiovascular
Magali Barchuk, Gabriela Berg..... 184

PROYECTOS CAHTALIZAR
Reprogramación de macrófagos para el tratamiento de sinovitis crónica en pacientes con hemofilia empleando plasma rico en plaquetas
Paula Oneto; María Eulalia Landro; Horacio Caviglia; Eugenio Antonio Carrera Silva..... 190

Evaluación de la actividad de los anticoagulantes orales directos en pacientes con distintas situaciones clínicas
Silvina Pons. *195*

Relaciones Genotipo-Fenotipo en Hemofilia. Desarrollo y aplicación de herramientas moleculares y bioquímicas para la mejora del diagnóstico y tratamiento de las personas con hemofilia.
Liliana Rossetti, Emanuel Sueldo, Betiana Ziegler, Pamela Radic, Martín Abelleyro, Carlos De Brasi, Alejandra Baques, Mirta Arias..... 199

TALLER 2 - GRUPO DE TRABAJO "ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS PLAQUETAS"
PLAQUETAS: AVANCES EN LA AUTOMATIZACIÓN CON LA MIRADA EN EL MICROSCOPIO
Optimizando el análisis de las plaquetas en la práctica diaria: recuento e índices plaquetarios
Juan Pablo Frontroth.....205

Plaquetas reticuladas circulantes: ¿un nuevo marcador? Aspectos del análisis y su utilidad clínica.
Fernanda Medina.....208

Morfología y tamaño plaquetario: importancia del examen microscópico del frotis de sangre periférica en el diagnóstico.
Rosana Fernanda Marta.....216

SIMPOSIO SAH – CAHT
Tromboembolismo Venoso Espontáneo: ¿Qué estudiar? ¿Cuánto tiempo anticoagular?
Alberto José Maneyro.....220

Manejo en la práctica diaria de los desórdenes plaquetarios y hemostáticos en dengue, zika y chikungunya
Luis Enzo Beligoy.....228

Cuando los DOAC no son una opción anticoagulante posible
Silvina Golglid.....237

SIMPOSIO K – GRUPO DE TRABAJO "LABORATORIO". HACIA UNA MEJOR EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA
Alteraciones adquiridas que predisponen a sangrado. ¿Cuándo sospechar y cómo evaluar?
María Fabiana Alberto.....248

Dispositivos "Point of Care" más allá de la medición del RIN
Claudio Martín Rosa.....261

PROS Y CONTRAS DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS EN TROMBOCITOPENIA HEREDITARIAN / VII ISTH EDUCATIONAL COURSE
Gene panels for thrombocytopenia, bleeding and thrombotic disorders: what to expect and when to test.
Christine Van Laer, Kathleen Freson.....281

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN I - TROMBOFILIA I
Mecanismos de la función anticoagulante de la proteína S más allá de cofactor de la proteína C activada
Eleonora Beatriz Rossi..... 289

Recomendaciones del SSC-ISTH para la determinación de los inhibidores fisiológicos (AT, PC y PS).
Marta E. Martinuzzo.....296

Thrombophilia testing in adults: who to test, when to test and with what?
Beverley J. Hunt; Caroline Dix..... 307

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN II - TROMBOFILIA II
Trombofilia congénita y patología obstétrica. ¿Cuáles son las recomendaciones hoy?
Soledad Molnar.....312

Tratamiento de eventos arteriales en Sindrome Antifosfolípido
Patricia Casais..... 318

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN III - ACV ISQUÉMICO
Bloqueo de doble vía en accidentes cerebrovasculares isquémicos. En qué pacientes considerar rivaroxaban 2.5 mg cada 12 horas más aspirina 100 mg diarios?
Sebastian Ameriso, Jorge Korin..... 322

Accidente cerebrovascular isquémico en pediatría
Luis Aversa; Angel Ferrario.....325

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN IV - DESÓRDENES HEMORRÁGICOS I
Desórdenes hemorrágicos raros: una mirada clínica.
Analía Sánchez Luceros.....332

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN V - DESÓRDENES HEMORRÁGICOS II
Hemofilia: nuevos tratamientos
Daniela Neme..... 339

Qué hacer frente al paciente que sangra en diferentes situaciones clínicas.
Carlos G. Fondevila.....344

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN VI - TROMBOPROFILAXIS EN DIFERENTES ESCENARIOS
Thromboprophylaxis to prevent hospital-associated venous thromboembolism in adults and during pregnancy & the puerperium
Beverley J. Hunt.....351

Tromboprofilaxis en pediatría
Carolina Cervio.....360

ABSTRACTS
Trabajos Científicos..... 369
Trabajos a Premio..... 376
Comunicaciones Orales..... 383
Casos Clínicos Destacados..... 389
Posters..... 394

Anticoagulantes Orales Directos (DOACs) en Válvulas Protésicas. Situaciones combinadas - Fibrilación Auricular – Post quirúrgico.

Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in Prosthetic Heart Valves. Combined situations – Atrial Fibrilation – Post surgical

José Luis Fedele.

Servicio Hematología Hospital Privado Rosario – Rosario - Santa Fe - Argentina.

joselfedele@gmail.com

SIMPOSIO A - DISTINTAS TROMBOSIS, DISTINTOS TRATAMIENTOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 13-19
Octubre 2024

Palabras claves: Reemplazo Valvular, Anticoagulación, DOACs.

Keywords: Valve replacement, Anticoagulation, DOACs.

Introducción

Cada año más de 100 millones de personas son diagnosticadas con enfermedad valvular cardíaca en el mundo, aproximadamente 300.000 van a requerir conducta quirúrgica y es causa de una similar cantidad de muertes al año[1,2].

En la epidemiología de la enfermedad valvular cardíaca, la causa más comúnmente atribuible es la enfermedad cardíaca reumática, relacionada a la infección estreptocócica y fiebre reumática posterior, con inflamación y deterioro de la estructura valvular a largo plazo. Esto afecta fundamentalmente a las válvulas mitrales. En países centrales, donde los esquemas antibióticos han mejorado la evolución de la enfermedad estreptocócica, la epidemiología predominante de la enfermedad valvular tiene que ver con la degeneración y calcificación de la válvula, ambos procesos relacionados con la edad. En este aspecto es más común la afectación de la válvula aórtica[3].

El reemplazo de las válvulas cardíacas representa una terapéutica histórica y efectiva para aquellos pacientes con enfermedad valvular cardíaca.

Válvulas protésicas biológicas, válvulas protésicas mecánicas, y más recientemente, válvulas protésicas biológicas trans-catéter, son las opciones para reemplazar válvulas nativas enfermas o dañadas. La decisión sobre qué tipo de válvula utilizar depende de factores como la edad del paciente, la anatomía cardíaca, de una estricta evaluación y balance entre factores tromboembólicos y de sangrado, y también de la elección del propio paciente[4].

Su alta efectividad como terapia de reemplazo, está contrabalanceada por algunas complicaciones. Dichas complicaciones dependen del tipo y posición de la válvula y de factores de riesgo específicos del paciente. Dentro de esas complicaciones, las más importantes son los eventos tromboembólicos. A pesar de los avances en las biocompatibilidad y la durabilidad de los dispositivos de las válvulas protésicas; las válvulas mecánicas, y en menor grado las válvulas biológicas, están asociadas a un significativo riesgo de trombosis a nivel de la válvula, tromboembolismo sistémico y stroke[5].

Como resultado de estas complicaciones frecuentes, los pacientes con válvulas protésicas mecánicas, y en algunos casos las biológicas también, requieren anticoagulación a largo plazo. Esta terapia anticoagulante de largo plazo ha sido históricamente rea-

lizada con agentes anti-vitamina K (AVK) oral. Estos agentes usados por décadas han acumulado una robusta cantidad de evidencia y experiencia clínica, por lo cual han sido por años el gol estándar del tratamiento anticoagulante en pacientes con reemplazo valvular, y son actualmente los únicos agentes recomendados para esta indicación[6].

Son ampliamente conocidas las limitaciones de los agentes AVK (estrecha ventana terapéutica, múltiples interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, necesidad de frecuentes monitoreos, restricciones dietarias, significativa cantidad de tiempo fuera de rango terapéutico en terapias prolongadas, etc.). A pesar de todo esto, hoy la mayoría de los médicos se sienten muy confiados y seguros con su uso.

Los anticoagulantes orales directos (DOACs por sus sigla en inglés), target específicos, incluyendo inhibidores directos de la trombina (Dabigatran) e inhibidores directos del factor Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), han demostrado ampliamente en los trabajos pivotales y en posteriores meta análisis y estudios poblacionales, no inferioridad y en muchos casos superioridad en términos de eficacia y, sobre todo seguridad, comparado con Warfarina en la prevención del stroke y embolismo sistémico en pacientes con Fibrilación Auricular no valvular y Tromboembolismo Venoso[7].

Sumado a lo anterior, algunas ventajas en su uso práctico comparado con los AVK (dosis fija, no necesidad de monitoreo, manejo peri-procedimiento invasivo más simple, etc.); han hecho de los DOACs una atractiva alternativa para la anticoagulación a largo plazo, incluida en esta categoría, pacientes con válvulas protésicas.

No obstante, actualmente los datos que demuestren un beneficio neto de los DOACs por sobre la Warfarina, en el manejo de la anticoagulación en pacientes con válvulas protésicas, son muy escasos y no concluyentes[6].

Discusión

Terapia Anticoagulante en Válvulas Protésicas Mecánicas

Las válvulas protésicas mecánicas son los dispositivos de elección para pacientes jóvenes dada su alta durabilidad y, por lo tanto, baja incidencia de falla valvular en el tiempo. Esta ventaja está contrabalanceada por un significativo riesgo de eventos trombóticos, especialmente en el período postoperatorio inmediato. Este riesgo intrínseco puede tener otros factores de riesgo adicionales, como la edad, estados hipercoagulables de base, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica o fibrilación auricular. Por estas razones es mandatorio el tratamiento anticoagulante a largo plazo en estos pacientes[8].

Actualmente el tratamiento estándar en estos pacientes son los agentes AVK[8].

El primer trial publicado que investigó el uso de DOACs en pacientes con válvulas protésicas mecánicas fue el RE-ALIGN Trial. Este estudio de Fase II, de validación de dosis, comparó Dabigatran versus Warfarina en pacientes con reemplazo valvular aórtico o mitral, con prótesis mecánica, para profilaxis de eventos tromboembólicos. El estudio fue detenido tempranamente con solo 252 pacientes enrolados, y luego de solo 12 semanas, debido a un significativo incremento tanto de eventos trombóticos (5% para el grupo de Dabigatran vs 0% para el grupo de Warfarina), como de sangrado (4% en el grupo de Dabigatran vs 2% en el grupo de Warfarina). Cabe destacar que la mayoría de los eventos trombóticos ocurrieron dentro de la primera semana de post operatorio, comparado con el grupo que inició más tarde la anticoagulación con Dabigatran[9].

Diferentes mecanismos de acción han sido propuestos para explicar el menor efecto anticoagulante del Dabigatran versus Warfarina en este escenario. En las prótesis mecánicas, la formación del trombo puede generarse a partir de la "vía de contacto", gatillada por la exposición en la sangre de elementos artificiales de la válvula (anillo, puntos de sutura o las valvas mismas); y por liberación directa de Factor Tisular protrombótico a partir del tejido dañado peri valvular durante la cirugía. Esto explicaría el efecto superior de los AVK, ya que pueden "frenar" tanto la vía del Factor Tisular como la vía de contacto, y como contrapartida, la inhibición insuficiente de la formación de coágulo en esta situación por parte del Dabigatran, incapaz de inhibir la vía de contacto[10]. Por su parte el exceso de sangrado comparado con la Warfarina, obedecería a la incompleta absorción del Dabigatran (más del 90 % de la droga permanece inalterada en la luz intestinal hasta su eliminación), lo cual genera cantidades elevadas del anticoagulante activo en la luz intestinal y esto, ejercería un efecto "anticoagulante tópico" sobre la mucosa gastrointestinal. Avala esta hipótesis la incidencia particularmente elevada de sangrado

gastrointestinal como expresión mayoritaria de sangrado en este estudio[11].

Se a hipotetizado, a partir de este racionamiento, que los inhibidores del Xa (Rivaroxaban – Apixaban – Edoxaban) tendrían un mayor potencial de inhibición de la generación de trombina que los Anti-II a partir de sus mecanismos específicos de acción en la cascada de coagulación y por ello se han evaluado diferentes instancias.

Existe un pequeño número de trabajos piloto, de pequeña escala, evaluando fundamentalmente seguridad de Rivaroxaban en pacientes con reemplazo valvular mecánico (CATHAR 2019 – RAMV 2018 – RIWA 2021).

El protocolo RIWA analizó un pequeño número de pacientes (44 totales - 23 randomizados a Rivaroxabán 15 mg/2 veces al día y 21 pacientes randomizados al grupo de Warfarina RIN estándar). La evaluación primaria fue la tasa de eventos tromboembólicos y de sangrado a 90 días post cirugía. Luego de dicha evaluación, 4.3 % (1 paciente) del grupo de Rivaroxabán y 14 % (3 pacientes) del grupo de Warfarina sufrieron eventos tromboembólicos, con similares tasas de sangrado mayor y menor en ambas ramas. No se registraron casos de Stroke hemorrágico ni de muerte cardiovascular o de otras causas. Se concluye con este estudio piloto que, Rivaroxabán 15 mg dos veces al día tiene similares tasas de eventos trombóticos y de sangrado que Warfarina, lo cual da pie a los investigadores para proponer estudios similares de mayor escala[12].

Similares resultados se observaron en el estudio CATHAR. Un estudio piloto más pequeño aún, de una rama única, que evaluó eficacia y seguridad de Rivaroxaban 20 mg una vez por día, desde el día 3 del postoperatorio y por 90 días. No se reportaron trombosis valvulares ni eventos de tromboembolismo en el pequeño número de pacientes evaluados[13]. Un dato interesante de este estudio, es que se midieron variables de activación de la coagulación, y se encontraron la presencia de D-Dímero, concentración promedio de complejos TAT y pico de generación de trombina, 3 veces superiores en las primeras 3 semanas del postoperatorio, comparado con la misma evaluación de esos parámetros a los 3 meses; corroborando una vez más con esto, el estado pro-trombótico incrementado en el post operatorio inmediato de cirugías valvulares[13].

Finalmente se menciona un estudio más reciente, randomizado, de rama abierta (PROACT XA On-x Study), que comparó Apixaban vs Warfarina en pacientes con prótesis valvulares mecánicas (On-x aortic heart valves)[14]. El diseño del estudio indicaba tratamiento anticoagulante convencional con heparina y Warfarina por 3 meses (con o sin AAS a bajas dosis), y luego se randomizaba a Warfarina (RIN target 2.5) vs Apixaban 5 mg cada 12 hs. El estudio comenzó en abril del 2020 y estaba diseñado para terminar en septiembre de 2022 pero fue detenido tempranamente, una vez más, sobre la base de las mayores tasas de tromboembolismo, trombosis valvular y stroke en la rama de Apixaban comparado con la Warfarina[15].

Hay fuerte evidencia para recomendar que los pacientes con válvulas protésicas mecánicas deben ser anticoagulados a largo plazo con antagonistas de la vitamina K con un RIN que puede variar dependiendo de la situación específica (tabla 1), y por otro lado no existe hasta el momento evidencia suficiente para hacer recomendaciones para el uso de los DOACs en esta situación[16,17].

Terapia Anticoagulante en Válvulas Protésicas Biológicas

Las válvulas protésicas biológicas son consideradas menos trombogénicas que las prótesis mecánicas. No obstante, en ausencia de anticoagulación, este riesgo no debería ser subestimado, especialmente en presencia de otros factores pro trombóticos, como estados de bajo gasto cardíaco, o deterioro estructural cardíaco o de la válvula implantada, o en los primeros tiempos del post operatorio (3 a 6 meses)[5].

Tabla1[16, 17]

Recomendaciones de anticoagulación para Válvulas cardíacas mecánicas		
Posición Aórtica		Posición Mitral
Sin FR para TE	***Con FR para TE***	***Con o sin FR para TE***
RIN 2-3 (target 2.5)	RIN 2.5-3.5 (target 3.0)	RIN 2.5-3.5 (target 3.0)
On-X valves RIN 2-3 por 3 meses, luego 1.5-2.0		

Actualmente, en este escenario las guías recomiendan:

- *ACC/AHA:* Anticoagulación con terapia combinada, AVK más bajas dosis de aspirina por un periodo corto de tiempo 3 a 6 meses luego de la cirugía. Luego aspirina en bajas dosis por largo tiempo[8].
- *ESC/EACTS:* Anticoagulación con AVK por 3 meses solo en bioprótesis en posición mitral o valvuloplastia mitral quirúrgica. En otras válvulas bioprotésicas, recomienda manejo con bajas dosis de aspirina por sobre la terapia anticoagulante. Como opción recomienda doble terapia antiagregante por corto período de tiempo (3 meses) sin no existe riesgo elevado de sangrado, y luego continuar con antiagregación simple de forma indefinida[4].

Ambos grupos recomiendan en caso de prótesis valvulares biológicas más Fibrilación Auricular, anticoagulación a largo plazo con AVK.

También en ambos casos recomiendan mantener la terapia anticoagulante previa, si el paciente ya venía con dicho tratamiento antes de la cirugía.

Si bien el uso de los DOACs en pacientes con Fibrilación Auricular ha sido restringido a la FA "no valvular", en los trials ARISTOTLE (Apixaban) y ENGAGE-AF-TIMI48 se han reclutado un pequeño número de pacientes con bioprótesis.

Un subanálisis reciente del ARISTOTLE, exploró la eficacia y seguridad del Apixaban vs Warfarina en pacientes con fibrilación auricular y bioprótesis valvulares previas al ingreso al trial. Evaluó en términos de eficacia (Stroke o embolismo sistémico todas las causas de stroke, stroke isquémico, infarto de miocardio, muertes cardiovasculares y todas las causas de muerte), y de seguridad (Sangrado mayor, sangrado no mayor clínicamente relevante, hemorragia intracraneal, sangrado intestinal y cualquier otro sangrado). Cabe aclarar que el N de pacientes fue muy bajo (sobre 18.000 pacientes que incluyo el Trial ARISTOTLE los pacientes analizados en este subgrupo fue 104 pacientes (0.6 %), de los cuales 76 teína prótesis en posición aórtica, 23 en mitral y 5 combinadas). De estos 104 pacientes 55 fueron randomizados a Apixaban y 49 Warfarina. Además, 52 pacientes tenían historia de reparación valvular (50 mitrales y 2 aórticas) de los cuales 32 fueron randomizados a Apixaban y 20 a Warfarina. Luego del análisis de estos subgrupos no se hallaron diferencias significativas para los ítems evaluados[18].

Por su lado, un subanálisis realizado con el pivotal ENGAGE-AF-TIMI48, que incluyó 21.000 pacientes tratados con altas y bajas dosis de Edoxaban vs Warfarina, enroló 191 pacientes (0.9 % del total) con bioprótesis previa (131 mitrales y 60 aórticas). De este grupo, 70 pacientes fueron randomizados a Warfarina, 63 a altas dosis de Edoxaban (60 mg/día) y 58 a bajas dosis de Edoxaban (30 mg/día). En el análisis de los subgrupos los pacientes con bioprótesis más FA tratados con altas dosis de Edoxaban, tuvieron similares tasas de stroke y sangrado mayor, pero menores tasas de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio y muerte cardiovascular) comparados con Warfarina. Mientras que los pacientes tratados con bajas dosis de Edoxaban, tuvieron similares tasas de stroke, pero menores tasas de sangrado mayor comparados con Warfarina[19].

Ambos subanálisis plantean que el uso de DOACs en pacientes con bioprótesis valvulares más Fibrilación Auricular podrían ser considerado una opción terapéutica válida, pero es importante remarcar las limitaciones de estos análisis que incluyen el pequeño número de muestra de pacientes y el bajo número de eventos.

Más recientemente el ENAVLE un estudio de ramas abiertas, randomizado, de no inferioridad incluyó 220 pacientes sometidos a reemplazo valvular quirúrgica con bioprótesis o reparación quirúrgica (no TAVI). Pacientes con y sin indicación de anticoagulación por otras causas, comparando Edoxaban (60 o 30 mg/día) vs Warfarina. La evaluación primaria fue el compuesto de muerte, eventos tromboembólicos y trombosis intracardiaca asintomática y la evaluación primaria de seguridad fue el sangrado de todo tipo. Edoxaban fue no inferior a Warfarina (p <0.001) para los puntos primarios, y con una ligera tasa superior, no significativa de sangrado mayor[20].

El estudio RIVER, un estudio de rama abierta evaluó Rivaroxaban en dosis bajas versus Warfarina en pacientes con bioprótesis mitral (quirúrgica) y fibrilación auricular. Como puntos finales compuestos evaluaron muerte, eventos cardiovasculares y sangrado mayor a los 12 meses. El rivaroxabán fue no inferior a la Warfarina, con una p significativa (< 0001), y la tasa de sangrado mayor también fue no inferior para Rivaroxaban comparado con Warfarina[21]. Es importante hacer referencia a que la mayoría de los pacientes fueron randomizados luego de 3 meses de la implantación valvular, recibiendo en el

período inicial, anticoagulación con la terapia estándar (Heparina + Warfarina).

Terapia Anticoagulante en Válvulas protésicas biológicas trans-catéter

La implantación de bio prótesis transcatéter (TAVI) representa una nueva opción terapéutica para corrección de enfermedad valvular, en pacientes con moderado o alto riesgo de cirugía convencional.

Las actuales recomendaciones de anticoagulación en este escenario son:

- *ACC/AHA:* sugieren anticoagulación estándar con heparina y AVK (Target RIN 2.5), por al menos 3 meses post-TAVI, en ausencia de alto riesgo de sangrado, seguido de terapia antiplaquetaria simple a largo plazo[8].
- *ESC/EACTS:* sugieren terapia antiplaquetaria dual por 3 a 6 meses post-TAVI, y luego terapia antiplaquetaria simple por tiempo indefinido. En caso de alto riesgo de sangrado la terapia doble antiplaquetaria debe ser evitada y recomiendan terapia antiplaquetaria simple[4].

Cabe mencionar que hay evidencia reciente, que este tipo de dispositivo valvular determina un mayor riesgo de trombosis a nivel de las valvas, que las prótesis colocadas por vía quirúrgica convencional. Esto aparentemente no está asociado a mayor riesgo de tromboembolismo o stroke, con lo cual estas trombosis valvares, serían "asintomáticas". La pregunta es si esta situación no le resta vida útil al dispositivo valvular en el mediano y largo plazo[22].

El uso de terapia anticoagulante con DOACs en este escenario post-TAVI, fue investigado en varios ensayos clínicos y en situaciones diferentes, con indicación concomitante o no de anticoagulación por otras razones.

El GALILEO Trial comparó Rivaroxabán 10 mg/día más terapia antiplaquetaria simple (AAS 100 mg/día), por un corto período de tiempo (3 meses); comparado con terapia antiplaquetaria dual (Clopidogrel 75 mg/día más AAS 100 mg/día) por un corto tiempo (3 meses), seguido por terapia antiplaquetaria simple a largo plazo, en pacientes sin indicación concomitante de anticoagulación. Los puntos finales primarios fueron todas las causas de muerte, stroke, embolismo sistémico, infarto de miocardio, embolia de pulmón, trombosis venosa profunda o trombosis sintomática de la válvula. Los puntos finales de seguridad fueron sangrados mayor o sangrados fatales. El estudio fue detenido prematuramente debido a que la rama de Rivaroxabán mostró un incremento en las tasas de muerte o primer evento de tromboembolismo vs la doble antiagregación (11.4 % vs 8.8 %), todas las causas de muerte (6.8 % vs 3.3 %), y sangrado mayor (4.2 % vs 2.4 %)[23].

El estudio ATLANTIS fue conducido para evaluar el impacto de Apixaban en pacientes sometidos a reemplazo valvular por TAVI, con o sin indicación de anticoagulación concomitante. Estudio fase III, de ramas abiertas randomizado, para evaluar superioridad. La media de edad fue 82 años (esperable para el grupo de pacientes sometidos a este tipo de procedimiento). En el análisis luego de 1 año de seguimiento, Apixaban no fue superior a la terapia con anti vitamina K en los puntos primarios analizados que incluyeron: muerte, stroke, infarto de miocardio, embolia sistémica, trombosis de la valva o intracardiaca, tromboembolismo venoso y sangrado mayor. Los investigadores concluyen que Apixaban, si bien no superior, puede ser una opción razonable a la terapia anticoagulante en pacientes sometidos a TAVI[24].

ENVISAGE-TAVI AF fue un estudio conducido para pacientes con bioprótesis e indicación de base de anticoagulación (FA). Estudio multicéntrico, randomizado, de ramas abiertas, de no inferioridad. Incluyó 2426 pacientes con FA preexistente y comparo Edoxaban (ambas dosis) vs Warfarina comenzando entre las 12 hs y los 7 días después de una TAVI exitosa. Los puntos primarios fueron muerte, infarto de miocardio, stroke isquémico, tromboembolismo sistémico, trombosis valvular o sangrado mayor. En el seguimiento a 18 meses el Edoxaban fue no inferior a Warfarina para los puntos primarios de eficacia. No obstante, el punto primario de sangrado mayor fue mayor para el grupo de Edoxaban, con un claro predominio de sangrados gastrointestinales[25]. Similarmente a la teoría de la "anticoagulación tópica" detallada para el Dabigatran, podría esta teoría explicar la mayor ocurrencia del sangrado gastrointestinal del Edoxaban ya que 50 % de la dosis queda inalterada en la luz intestinal hasta su eliminación final.

En relación a la terapia combinada, anticoagulante y antiagregante, el estudio POPular TAVI, de ramas abiertas en pacientes con indicación de base de anticoagulación, pero sin Stent reciente, evaluó el uso de anticoagulación sola versus anticoagulación más

terapia antiplaquetaria adicional con clopidogrel. Después de un seguimiento a 12 meses el grupo de anticoagulación sola tuvo una significativamente menor tasa de sangrado (todos los sangrados, sangrado mayor, sangrado con compromiso de vida o sangrado No mayor clínicamente relevante), con similares tasas de stroke y mortalidad Se concluye que en pacientes sometidos a TAVI, sin Stent reciente, con una indicación de base para anticoagulación, el tratamiento debería ser anticoagulación sola sin agregado de antiagregación ya que esto conlleva un mayor riesgo de sangrado[26].

Discusión y Conclusiones finales

Disponemos de fuerte evidencia para recomendar que los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas deben ser anticoagulados de por vida, con antagonistas de la vitamina K con un target de RIN que puede ser variable, dependiendo de situaciones específicas como se mencionó en la tabla 1.

Hay evidencia negativa inicial y reciente con el uso de anticoagulantes orales directos en este ítem (Dabigatran y Apixaban); y recientemente una mínima evaluación en estudios piloto, con escaso número de pacientes con Rivaroxaban. Al momento actual, no existe evidencia clínica concreta y de calidad para el uso de estos agentes en tratamiento anticoagulante crónico en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas, por lo que no se recomienda el uso de DOACs en este punto.

En contraste, el manejo de pacientes con bioprótesis ya sean quirúrgicas o endovasculares, se ha dividido en 2 situaciones, con y sin indicación de anticoagulación por otra razón. Las guías difieren en sus recomendaciones en este ítem.

Como se mencionó anteriormente, aquellos pacientes que venían anticoagulados desde antes de la colocación del dispositivo valvular deben reasumirla, después del mismo. Terapia antiagregante adicional en este grupo de pacientes no está indicada, a menos que el paciente lo requiera (Stent por ejemplo).

Con respecto a la elección del anticoagulante, sigue siendo un campo muy controvertido. Existen datos de seguridad, aunque escasos, para Apixaban y Rivaroxaban. Por otro lado, no son recomendables, por el momento, Dabigatran y Edoxaban.

Aquellos pacientes sin indicación de terapia anticoagulante por otra patología, la recomendación en pacientes con bioprótesis, es terapia antiagregante simple de por vida.

Mas allá de estas recomendaciones y evidencia más o menos concluyente, sigue existiendo una considerable variabilidad en los regímenes antitrombóticos elegidos para cada situación, en el campo de la bioprótesis[27].

Un registro llevado a cabo entre 2011 y 2015, con 11400 pacientes con bioprótesis y FA, demostró que, al momento del alta, 7 % de los pacientes se externaron con anticoagulación sola, 42% con antiagregación simple, 51 % con la combinación. Hubo un 17 % de pacientes con triple terapia[28].

Llamativamente en este y otros registros, se pudo observar un incremento del uso de DOACs en pacientes con válvulas protésicas mecánicas, a pesar de la fuerte recomendación (Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban) y contraindicación (Dabigatran) de no hacerlo[28].

Como conclusión final de este resumen, se puede comentar que claramente son necesarios ensayos clínicos a mayor escala para evaluar la eficacia y seguridad de los DOACs en el campo de las prótesis valvulares cardíacas, en el largo plazo, pero también en el período post operatorio cercano, que como vimos, es un período de particularmente alto riesgo de trombosis.

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Musumeci L, Jacques N, Hego A, Nchimi A, Lancellotti P, Oury C. Prosthetic Aortic Valves: Challenges and Solutions. Front Cardiovasc Med. 2018;5:46.
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990 2019: update from the GBD 2019 study. J Am Coll Cardiol. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021.
3. Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, et al. Global epidemiology of valvular heart disease. Nat Rev Cardiol. 2021 Dec;18(12):853-864.
4. Baumgartner, H.; Falk, V.; Bax, J.J.; De Bonis, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur. Heart J. 2017, 38, 2739–2791.
5. Misawa, Y. Valve-related complications after mechanical heart valve implantation. Surg. Today 2015, 45, 1205–1209.
6. Palmiero G, Melillo E, Rubino A. "A Tale of Two Cities":

Anticoagulation Management in Patients with Atrial Fibrillation and Prosthetic Valves in the Era of Direct Oral Anticoagulants. Medicina 2019, 55, 437; doi:10.3390/medicina55080437.

7. Lip, G.Y.H.; Collet, J.P.; de Caterina, R.; Fauchier, L.; Lane, D.A.; Larsen, T.B.; Marin, F.; Morais, J.; Narasimhan, C.; Olshansky, B.; et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: Exclusive summary of a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Hearth Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Herat Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLACE). Thromb. Haemost. 2017, 117, 2215–2236.

8. Nishimura, R.A.; Otto, C.M.; Bonow, R.O.; Carabello, B.A.; et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2017, 135, e1159–e119.

9. Eikelboom, J.W.; Connolly, S.J.; Brueckmann, M.; Granger, C.B.; et al RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N. Engl. J. Med. 2013, 369, 1206–1214.

10. Jaffer IH, Stafford AR, Fredenburgh JC, et al. Dabigatran is less effective than warfarin at attenuating mechanical heart valve induced thrombin generation. J Am Heart Assoc. 2015 Aug 24;4(8):e002322.

11. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. World J Gastroenterol. 2017 Mar 21;23(11):1954-1963.

12. Duraes AR, de Souza Lima Bitar Y, Schonhofen IS, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with mechanical heart valves: open-label, proof-of-concept trial-the RIWA study. Am J Cardiovasc Drugs. 2021 May;21(3):363-371.

13. Roost E, Weber A, Alberio L, et al. Rivaroxaban in patients with mechanical heart valves: a pilot study. Thromb Res. 2020 Feb;186:1-6.

14. Eikelboom J, Weitz J. Warfarin faring better: Vitamin K antagonist beat Rivaroxaban and Apixaban in INVICTUS and PORACT Xa trials. J Thromb Haemost 2023 Nov; 21(11):3067-3071.

15. Artivion. Artivion follows recommendation to stop PROACT Xa clinical trial. Published on: September 23, 2022. Accessed: November 1, 2022. Available on: https://investors.artivion.com/ news-releases/news-release-details/artivion-follows-recommendation stop-proact-xa-clinical-trial.

16. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American college of cardiology/ American heart association joint committee on clinical practice guidelines. Circulation. 2021 Feb 2;143(5):e72-e227.

17. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022 Feb 12;43 (7):561-632.

18. Guimaraes, P.O.; Pokorney, S.D.; Lopes, R.D.et al. Eficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement of valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. Clin. Cardiol. 2019, 42, 568–571.

19. Carnicelli, A.P.; De Caterina, R.; Halperin, J.L.; Renda, G.; et al. Edoxaban for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves. Circulation 2017, 135, 1273–1275.

20. Shim CY,Seo J, Kim YJ, et al. Explore the Efficacy and Safety of Edoxaban in Patients after Heart Valve Repair or Bioprosthetic Valve Replacement (ENAVLE) study group. Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: a randomized clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Feb 9;S0022-5223(21):00228-2.

21. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E Silva PGM, et al. RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. N Engl J Med. 2020 Nov 26;383 (22):2117-2126.

22. Chakravarty, T.; Sondergaard, L.; Friedman, J.; De Backer, et al. Sublinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. Lancet 2017, 389, 2383–2392.

23. Windecker, S.; Tijssen, J.; Giustino, G.; Guimarães, et al. Rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement: Rationale and design of the GALILEO study. Am. Heart J. 2017, 184, 81–87.

24. Collet JP. Anti-Thrombotic strategy to lower all cardiovascular and neurologic ischemic and hemorrhagic events after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis- ATLANTIS. Presented at the American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session (ACC 2021). May 15, 2021.

25. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, et al. ENVISAGE-TAVI AF Investigators. Edoxaban versus vitamin K antagonist for atrial fibrillation after TAVR. N Engl J Med. 2021 Dec 2;385(23):2150-2160.

26. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1696-1707.

27. Sherwood MW, Gupta A, Vemulapalli S, et al. Variation in antithrombotic therapy and clinical outcomes in patients with preexisting atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve replacement: insights from the society of thoracic sur geons/American college of cardiology transcatheter valve therapy registry. Circ Cardiovasc Interv. 2021 Apr;14(4): e009963.

28. Kalra A, Raza S, Jafry BH, et al. Off-label use of direct oral anti coagulants in patients receiving surgical mechanical and bioprosthetic heart valves. JAMA Netw Open. 2021 Mar 1;4(3):e211259.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Trombosis venosa cerebral en pediatría.

Pediatric Cerebral venous thrombosis

Gabriela Sciuccati.

Servicio de Hematología y Oncología
Hospital de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan. Bs. As; Argentina.

gsciuccati@garrahan.gov.ar

SIMPOSIO A - DISTINTAS TROMBOSIS, DISTINTOS TRATAMIENTOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 20-27
Octubre 2024

Palabras claves: trombosis-venosa cerebral;
pediatría;
neonatología.

Keywords: cerebral venous thrombosis;
pediatric;
neonatal.

Introducción

La trombosis venosa cerebral (TVC) es un sitio inusual de trombosis que puede involucrar las venas cerebrales, corticales profundas y los senos venosos durales, sagital superior, lateral, transverso, recto, sigmoideo y los senos cavernosos.

Tiene una incidencia estimada 0.34-0.67/100.000 niños por año con mayor frecuencia aún en los neonatos estimándose en 40.7 /100000 nacimientos/ año[1,2,3].

La presentación clínica es muy variable, su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha clínica y una correcta interpretación de los estudios de neuroimágenes[4].

Si bien es un trastorno infrecuente, la morbilidad y la mortalidad secundarias a esta patología cerebro-vascular ponen en relieve la importancia de establecer un diagnóstico precoz y un plan terapéutico adecuado.

Fisiopatología

La oclusión trombótica de las venas cerebrales y/o senos durales produce un inadecuado drenaje venoso del cerebro que se manifiesta con diferentes signos y síntomas.

Se distinguen dos mecanismos fisiopatogénicos, que en muchos pacientes pueden ocurrir en forma simultánea:

- Trombosis de las venas cerebrales:

Se produce un aumento de la presión de venas y capilares que lleva a la producción de edema focal cerebral y posteriormente un infarto venoso caracterizado por venas dilatadas, edema y daño neuronal isquémico.

- Trombosis de los senos venosos cerebrales:

La oclusión de un seno venoso ocasiona primero incremento de la presión venosa retrógrada, congestión venosa y drenaje sanguíneo por colaterales y disminución de la absorción de LCR en las vellosidades aracnoideas. El sistema venoso del cerebro tiene extensas anastomosis que en su mayoría proporcionan vías colaterales para compensar los cambios en la presión venosa. Cuando estas colaterales son suficientes se producen síntomas sólo relacionados a la hipertensión endocraneana, por el contrario, si el drenaje por colaterales es insuficiente la congestión

venosa provoca edema cerebral e isquemia local que puede evolucionar a infarto a menudo hemorrágico. En algunos casos severos, el edema cerebral difuso, el infarto venoso y la hemorragia pueden provocar un daño cerebral permanente[5,6,7].

Factores de riesgo y condiciones asociadas

Al igual que en las trombosis venosas de otras localizaciones, en la mayoría de los neonatos, niños y adolescentes con TVC se identifican factores de riesgo, que contribuyen al desarrollo de esta complicación trombótica y que son diferenciales según la edad del paciente[8,9,10] (Cuadro 1). Es así que diferentes patologías maternas o fetales y/o complicaciones peri y post parto, constituyen situaciones de riesgo para el desarrollo de la TVC en el período neonatal[11]. Mientras que algunos factores de riesgo locales, como las infecciones de cabeza y

Tabla 1. Factores de riesgo y condiciones asociadas a la TVC

Desórdenes perinatales
Maternos: Infección, hipertensión arterial, diabetes
Fetales: Infección intrauterina, deshidratación
Sufrimiento fetal
Deshidratación
Infecciones de cabeza y cuello
Otitis /mastoiditis
Celulitis orbitaria
Meningitis/meningoencefalitis
Malformaciones vasculares cerebrales
Fístula arterio-venosa dural
Malformación arteriovenosa
Enfermedades agudas
Deshidratación
Anemia ferropénica severa
Sepsis
Trauma encefálico
Cardiopatía congénita
Enfermedades malignas
Tumores cerebrales
Leucemia linfoblástica aguda
Linfoma con efecto de masa y compresión o invasión venosa local
Síndromes mieloproliferativos crónicos
Condiciones crónicas sistémicas
Lupus
Síndrome antifosfolipídico
Síndrome de Behçet
Enfermedad inflamatoria intestinal
Tirotoxicosis
Trombofilia adquirida
Anticuerpos antifosfolípidos
Deficiencia adquirida de AT, proteína C, proteína S
Trombofilia genética
Deficiencia de PC, PS, AT
Factor V Leiden
Mutación gen PT G20210A
Drogas
L-asparaginasa
Anticonceptivos orales

cuello, los traumatismos craneales, los tumores de SNC y los procedimientos neuroquirúrgicos pueden presentarse con más frecuencia en niños y adolescentes.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos de presentación suelen ser inespecíficos y muchas veces se confunden con otras patologías observadas con frecuencia en la infancia, esto hace que el diagnóstico precoz sea particularmente complejo.

Existen diferencias entre los síntomas de presentación del recién nacido con respecto al niño y el adolescente[1,12,13]. (Tabla 2).

La somnoliencia o la irritabilidad, el rechazo a la alimentación y las convulsiones constituyen el fenotipo clínico observado con más frecuencia en los neonatos. Mientras que fuera del período neonatal, la cefalea, la depresión del sensorio son signos y síntomas que se observan en más de la mitad de los pacientes, seguidos por los vómitos y las convulsiones. La presentación clínica también puede variar dependiendo de la extensión y ubicación de la trombosis. La oclusión de las venas profundas puede provocar edema de los ganglios basales y del tálamo causando encefalopatía difusa, cambios del sensorio, disfunción motora y coma. La trombosis de los senos cavernosos se manifiesta con dolor orbitario, oftalmoplejía y proptosis.

Investigación diagnóstica

- Neuroimágenes

Ante la sospecha clínica de TVC, su diagnóstico se debe confirmar en forma inmediata con un estudio de imágenes, los retrasos diagnósticos tienen un impacto significativo en la evolución del paciente [15,16]. La neuroimagen permite visualizar el trombo y otros signos como edema, isquemia y/o hemorragia, cuya presencia pueden modificar las decisiones terapéuticas.

En el contexto de la emergencia, la tomografía computada (TAC) del encéfalo con y sin contraste es la imagen utilizada con más frecuencia en pacientes con sintomatología neurológica, ya que permite excluir otros diagnósticos diferenciales, aunque es importante resaltar que un estudio negativo no descarta TVC, por lo que hay que recurrir a otras modalidades diagnósticas:

- Ecografía transfontanelar (sólo en recién nacidos): se utiliza con frecuencia como herramienta de tamizaje para evaluar lesiones cerebrales en neonatos, pero no visualiza en forma precisa la TVC[17]. Es una técnica no invasiva disponible en la mayoría de centros asistenciales, pero es operador dependiente.

Angio-TAC: es sensible y específica para el diagnóstico de TVC. Permite una evaluación detallada del sistema venoso cerebral y una visualización directa

Tabla 2. Presentación clínica de TVC in neonatos y niños[14]

Signos y síntomas	Neonatos	No-neonatos
Convulsiones	+++	++
Sintomatología neurológica difusa	+++	++++
Pérdida de la conciencia	++	++
Cefalea	--	+++
Irritabilidad	+	+
Ninguno	++	+
Foco neurológico	+	++
Hemiparesia	+	++
Déficit visual	--	+
Alteración del lenguaje	--	+
Manifestaciones sistémicas		
Fiebre	--	++
Rechazo del alimento	++	+
Apnea	+	--

++++: >75%; +++: > 50%, ++: > 25%, +:> 0%

de la oclusión trombótica. Requiere contraste endovenoso y exposición a radiación ionizante y es menos sensible y específica para evaluar lesiones no hemorrágicas del parénquima cerebral.

Resonancia nuclear magnética (RNM) con angio-RNM (con tiempo venoso) es sensible y específica, y no expone a radiación al paciente. Si bien es en la actualidad el método de elección para para la evaluación diagnóstica de TVC en pediatría, requiere sedación para su realización, y no está disponible en todos los centros hospitalarios.

La angiografía fue considerada el estándar de oro para la evaluación de la TVC, pero en la actualidad, su utilidad está limitada a los casos que requieran una intervención endovascular.

Con respecto a la localización de la trombosis, diferentes estudios que evalúan neonatos y niños, describen que la oclusión del sistema venoso superficial es la más frecuente y con compromiso predominante los senos, sagital superior y laterales.

El espectro de daño tisular cerebral varía desde la congestión venosa hasta la lesión isquémica, siendo los infartos hemorrágicos los más frecuentes, aunque en casi un tercio de los pacientes no presentan, en las imágenes, compromiso del parénquima cerebral. En los recién nacidos, tanto de término como prematuros, se ha observado una asociación entre la hemorragia intraventricular y la TVC. Varios estudios indican que la TVC es la causa más reconocida de hemorragia intraventricular sintomática en los recién nacidos La trombosis simultánea de varios senos y o venas es frecuente y se describen lesiones parenquimatosas, de isquemia o hemorragia, entre 25-60% de los pacientes[2,3,16].

Laboratorio

La evaluación de laboratorio inicial debe incluir además de los estudios de rutina, pruebas que acordes a la situación clínica de cada paciente, estén orientadas a identificar posibles causas de la TVC[4].

Los estudios de trombofilia adquirida y/o hereditaria, son una herramienta diagnóstica que facilita la evaluación de la terapéutica más adecuada en la fase aguda de la trombosis y de la duración de la terapia anticoagulante. Diferentes trabajos describen la detección de trombofilia genética o adquirida en hasta un 60% de los niños y los adolescentes con TVC evaluados, aunque la contribución de estas anomalías en el desarrollo de la TVC es poco clara[18,19,20]. Además, la mayoría de las investigaciones sobre desórdenes protrombóticos en niños, están poco estandarizadas, incluyen grupos pequeños de pacientes y utilizan diferentes diseños de evaluación lo que hace difícil obtener resultados concluyentes que permitan descifrar el rol de la trombofilia en la patogénesis de la TVC[3].

Algunos datos sugieren que la trombofilia podría asociarse a un mayor riesgo de recurrencia trombótica, probablemente similar a la trombosis venosa de otras ubicaciones[21,22].

La realización del estudio de trombofilia en el período neoanatal tiene una utilidad clínica limitada, debido a que los niveles de proteína C, proteína S y antitrombina (AT) están fisiológicamente bajos al nacer. Estos niveles se acercan a los valores normales de los adultos entre el tercer y el sexto mes de vida. Por lo tanto, la evaluación de estos anticoagulantes naturales durante el período neonatal puede llevar a interpretaciones equívocas debiendo re-evaluarse después del sexto mes de vida, para confirmar o descartar el diagnóstico. Por otro lado la fisiopatología de la TVC perinatal es compleja y en muchos casos esta relacionada a patologías maternas, placentarias y/o fetales[4,23].

En la actualidad, no hay recomendaciones basadas en niveles de evidencia fuertes sobre si realizar un estudio de trombofilia ante toda TVC, pero se podría considerar su evaluación en las siguientes situaciones:

- antecedentes familiares y/o personales de trombosis
- trombosis no provocada
- recurrencia trombótica
- desórdenes inmunes / autoinmunes
- infecciones o uso de drogas que se asocien con disminución transitoria de inhibidores naturales de la coagulación

Tratamiento

No hay estudios aleatorizados en referencia a los cuidados de soporte y terapia anticoagulante en niños o neonatos con TVC. Los consensos de expertos destacan la importancia del diagnóstico y el tratamiento precoz de los factores de riesgo y/o de las enfermedades concurrentes, así como de la implementación de medidas neuroprotectoras y de la terapia anticoagulante.

Medidas generales

La prioridad del tratamiento en la fase aguda consiste en brindar cuidados generales de soporte que

permitan estabilizar al paciente y prevenir la herniación encefálica. Estas incluyen, la corrección de la deshidratación y la hipovolemia, el uso de antibióticos en procesos infecciosos, el suplemento de hierro o transfusión de concentrado globular en caso de anemia, el control de las convulsiones con drogas anticonvulsivantes, la evacuación quirúrgica de colecciones mastoideas y/o óticas si fuera necesario.
Las terapias médicas y quirúrgicas destinadas a reducir la presión intracraneal en pacientes con hipertensión endocraneana comprenden, la elevación de la cabecera de la cama a 30 grados para favorecer el drenaje venoso que es un práctica frecuente, aunque no hay estudios que demuestren su efectividad; la administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida, constituyen la terapia de primera línea; en algunos casos pueden ser necesarios procedimientos invasivos como la punción lumbar o shunt ventrículo-peritoneal para el drenaje del líquido cefalorraquídeo. La hemicraneCtomía descompresiva sólo está indicada en casos de hipertensión endocraneana maligna y sin respuesta a los tratamientos antes descriptos[4,24].

Terapia anticoagulante

Si bien la terapia anticoagulante es el pilar del tratamiento de la TVC en pediatría, hasta el momento no hay trabajos con estándares metodológicos sólidos que avalen su uso. Su indicación se basa en los beneficios observados en pacientes adultos, así como en guías elaboradas a partir del consenso de expertos[25,26,27].
Se recomienda iniciar con heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular a dosis terapéutica siempre que no existan contraindicaciones para la terapia anticoagulante. La presencia concomitante de hemorragia intracraneana (HIC) relacionada a TVC no contraindica el uso de heparina[28,29].
La HNF es la droga de elección en pacientes con riesgo aumentado de sangrado, que podrían requerir una reversión rápida de su efecto anticoagulante.
En los pacientes que, por algún motivo, no inicien la anticoagulación se deben realizar estudios de imágenes entre los 5 y 7 días posteriores al diagnóstico y de acuerdo a ello, revalorar la conducta terapéutica. Si se observara progresión de la trombosis o el desarrollo de un nuevo infarto venoso, se debe considerar la necesidad de iniciar o continuar con la anticoagulación. Se ha descripto que hasta un 30% de los niños que no inician terapia anticoagulante en forma precoz pueden presentar progresión trombótica dentro de la primera semana del diagnóstico y un 40% de ellos pueden desarrollar infartos venosos nuevos[28]. La transición de la heparina a la terapia anticoagulante oral con antagonistas de la vitamina K se realiza una vez que las imágenes hayan confirmado la ausencia de hemorragia intracraneal o la progresión de una hemorragia existente.
Con respecto a la duración del tratamiento desde el diagnóstico, se recomienda anticoagulación durante 6 a 12 semanas en neonatos y entre 3 a 6 meses en niños con TVC provocada con o sin hemorragia intracraneana asociada. Un tratamiento anticoagulante prolongado puede contemplarse en pacientes con factores de riesgo persistentes, con trombosis no provocada, con trombofilia hereditaria y/o con recurrencia trombótica[4,27].
La terapia anticoagulante ha demostrado reducir la progresión, la recurrencia y favorecer la recanalización del trombo. También se ha observado una disminución de la mortalidad y de secuelas neurológicas a largo plazo, en neonatos y niños con TVC que recibieron anticoagulación[30,31].
Persiste la incertidumbre y una amplia variabilidad de conductas respecto al uso de terapia anticoagulante en neonatos con TVC. Este grupo de pacientes presenta características propias que las distingue de las TVC pediátrica debido a factores de riesgo únicos presentes en los neonatos y a la especial fragilidad del cerebro en esta etapa particular de la vida. Además, los recién nacidos con TVC suelen presentar una alta incidencia de HIC en el momento del diagnóstico que sumada a la falta de datos prospectivos sólidos sobre la seguridad y eficacia de la terapia anticoagulante en la TVC neonatal, a menudo dificulta la elección de la anticoagulación como terapéutica. Por el contrario, la anticoagulación se utiliza de forma rutinaria en algunas instituciones y parece ser bien tolerada incluso en los casos con HIC[21,28,29,31].
Un meta-análisis que evaluó la anticoagulación en neonatos con TVC concluye que la terapia anticoagulante no se asoció a complicaciones hemorrágicas significativas y que redujo el riesgo de progresión de la trombosis[32].
También existe controversia respecto al uso de anticoagulación en niños con TVC relacionada a infecciones de cabeza y cuello. Las guías de la Sociedad

Americana de Hematología (ASH) sugieren tratamiento anticoagulante para todos los niños con TVC, incluyendo pacientes con infecciones de cabeza y cuello, mientras que las guías de la American Heart Association /American Stroke Association sugieren que, para dicho grupo de pacientes, la decisión relacionada al tratamiento anticoagulante debe basarse en una discusión multidisciplinaria sobre cada caso particular[4,27,33]. Además, estos niños pueden requerir cirugía de oído, nariz o garganta menudo, pero las guías actuales no proporcionan recomendaciones específicas para su manejo anticoagulante perioperatorio. En adultos con TVC, las infecciones en la cabeza o el cuello se han asociado con un mayor riesgo deHIC, pero se desconoce si esta complicación está asociada con la terapia anticoagulante.

Hay una experiencia limitada con el uso de anticoagulantes orales de acción directa en los niños con TVC. Un estudio reciente, comparó la seguridad y la eficacia del rivaroxabán con los anticoagulantes estándar, en un subgrupo predefinido de 114 niños con TVC que participaron en el ensayo EINSTEIN-Jr. Los niños fueron aleatorizados (2:1), después de la heparinización inicial, para recibir tratamiento con rivaroxabán o anticoagulación estándar (continuaron con heparina o cambiaron a antagonista de la vitamina K). El período de tratamiento fue de 3 meses. En este subestudio, no se describieron diferencias entre ambos grupos, observándose incluso un riesgo bajo de recurrencia y de hemorragias con relevancia clínica[34].

La terapia sustitutiva con concentrados de AT podría estar justificada en pacientes con deficiencia hereditaria o adquirida de AT (síndrome nefrótico, terapia con L-asparaginasa, quilotórax, post- trasplante hepático) cuando existe contraindicación para el uso de anticoagulantes. Además, se sugiere combinar el tratamiento sustitutivo con AT con la anticoagulación, en lugar de utilizar sólo anticoagulación, en pacientes pediátricos con TVC que no hayan respondido al tratamiento anticoagulante y que presenten niveles bajos de AT según los intervalos de referencia apropiados para la edad[27].

Terapia endovascular

En circunstancias excepcionales en las que existe un alto riesgo de muerte o deterioro neurológico súbito a pesar de una anticoagulación adecuada, a veces se considera la intervención endovascular con trombolisis. Los datos que apoyan el tratamiento endovascular en adultos y niños son muy limitados, y sólo debe considerarse cuando exista consenso entre médicos expertos en ataque cerebrovascular pediátrico y radiólogos neurointervencionistas con amplia experiencia en niños[4,27].

Evolución

Recanalización y Recurrencia

La información en referencia a la recanalización y la recurrencia trombótica en neonatos y niños es limitada. Un estudio de cohortes pediátrico reportó un índice de recanalización del 69%, con un 46% de recanalización completa y un 42% parcial, entre 3 y 6 meses después del diagnóstico TVC[21]. Otro importante estudio retrospectivo documentó tasas de recanalización en neonatos y niños del 85% y 56% respectivamente a los 3 meses post-diagnóstico inicial[35]. Si bien la información es escasa, la recanalización completa parecería producirse antes en los niños que en en neonatos.

El riesgo de recurrencia trombótica ha sido poco evaluado, se estima una tasa de recurrencia que oscila entre el 0% y el 20%. Se ha descripto una incidencia más elevada en niños mayores de 2 años, probablemente relacionado a enfermedades sistémicas subyacentes (p. ej. lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Behcet)[1,21,36,37]. Un importante estudio multicéntrico encontró que la falta de administración de tratamiento anticoagulante, la ausencia de recanalización del trombo y la presencia de la mutación G20210A del gen de la protrombina, se asociaron con un mayor riesgo de recurrencia de 11,2, 4,1 y 4,3 veces, respectivamente. Entre los pacientes que presentaron recurrencia, el 70% de los casos ocurrió dentro de los 6 meses posteriores al episodio inicial[21].

Mortalidad y morbilidad

La tasa de mortalidad descripta varía entre el 5% y 10% además entre el 20% y el 79% de los niños sobrevivientes presentan secuelas neurológicas[36,37]. En un estudio europeo que evaluó 42 niños con TVC, el antecedente de coma fue un predictor de mortalidad[37].

Existen pocos estudios que analicen la evolución clínica de recién nacidos y niños que sobreviven a la fase aguda de la TVC. La información disponible

sobre las secuelas neurológicas posteriores es limitada, y la mayoría de las cohortes evaluadas han tenido un tiempo de seguimiento inferior a dos años. El estudio prospectivo más extenso incluyó a 104 neonatos, de los cuales el 60 % presentó secuelas neurológicas diversas[35]. En otro estudio realizado con 42 neonatos, sólo el 21% de aquellos que completaron un seguimiento de dos años logró una recuperación completa[13].

A pesar de las terapias implementadas, muchos de los niños continúan enfrentando trastornos crónicos, como cefaleas, problemas visuales y parálisis del sexto par craneal, que son consecuencia de la hipertensión endocraneana. Además, algunos presentan déficits neurológicos como hemiparesia o retraso en el aprendizaje secundarios a infartos cerebrales[38].

Conclusiones

La trombosis de los senos venosos y de venas cerebrales es una patología cerebro-vascular grave de diagnóstico creciente en neonatos y niños con una tasa de mortalidad y una morbilidad neurológica elevadas.

Los síntomas y signos de presentación suelen ser inespecíficos por lo que es importante mantener un alto índice de sospecha para diagnosticar esta afección, especialmente cuando los factores de riesgo de trombosis venosa no son evidentes.

Los factores de riesgo y /o las enfermedades asociadas a la TVC se solapan con los observados en las trombosis venosas en otras localizaciones, a los que se añaden factores de riesgo locales, como infecciones, traumatismos craneales y neurocirugía.

La angio-resonancia nuclear magnética con tiempo venoso es la imagen de elección para el diagnóstico confirmatorio de trombosis venosa cerebral en neonatos y niños.

Los consensos de expertos destacan la importancia del diagnóstico y el tratamiento precoz de los factores de riesgo y/o de las enfermedades concurrentes, así como de la implementación de medidas neuroprotectoras y de la terapia anticoagulante.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. deVeber G, Andrew M, Adams C y col. Cerebral sinovenous thrombosis in children Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. N Engl J Med 2001;345(6):417-423. doi:10.1056/NEJM200108093450604.
2. Ichord R,Benedict S, Chan AK y col. Paediatric cerebral sinovenous thrombosis: findings of the International Paediatric Stroke Study. Arch Dis Child. 2015;100(2):174-179. doi: 10.1136/archdischild-2014-306382
3. Yang J, Chan A, Callen D y col. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: sifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. Pediatrics 2010; 126;e693Doi: 10.1542/peds.2010-1035
4. Ferriero D, Fullerton H, Bernard T.y col. Management of Stroke in Neonates and Children A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019; 50(3): e51-e96. Doi: 10.1161/STR .0000000000000183
5. Capecchi M, Abbattista M, Martinelli L y col. Cerebral venous sinus thrombosis. J Thromb Haemost 2018;16(10):1918-1931. doi: 10.1111/jth.14210.
6. Stam J. Thrombosis of cerebral veins and sinuses. N Engl J Med 2005;352(17):1791-1798 Doi: 10.1056/NEJMra042354.
7. Ropper A, Klein J. Cerebral venous thrombosis. N Engl J Med 2021; 385:58-64 Doi: 10.1056/NEJMra2106545.
8. Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ y col. Cerebral venous thrombosis in children J Child Neurol. 2001 ;16(8):574-80. doi: 10.1177/088307380101600807
9. Heller C, Heinecke A, Junker R y col. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. Childhood Stroke Study Group. Circulation 2003; 108(11):1362-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000087598.05977.45.
10. Barnes C, Newall F, Fumedge J y col. Cerebral sinovenous thrombosis in children. J Paediatr Child Health 2004;40(1-2):53-5. Doi: 10.1111/j.1440-1754.2004.00291.x.
11. Wu YW, Miller SP, Chin K y col. Cerebral sinovenous thrombosis. Neurology 2002; 59(3):438-40. Doi: 10.1212/wnl.59.3.438
12. Bektas Ö, Teber S, Akar N. y col. Cerebral venous thrombosis in children and neonates: clinical experience, laboratory, treatment, and outcome. Clin Appl Thromb Hemost. 2015 ;21(8):777-82. doi: 10.1177/1076029614523491
13. Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP y col. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. Arch Neurol 2006 ; 63(3):405-9. Doi: 10.1001/archneur.63.3.40
14. Yager J, Black K, Bauman M y col. Cerebral Venous Thrombosis in Newborns, Infants and Children. Caso V, Agnelli G, Paciaroni M (eds): Handbook on. Front Neurol Neurosci. Basel, Karger, 2008, vol 23, pp 122–131

15. Carducci C, Colafati G, Figa-Talamanca y col. Cerebral sinovenous thrombosis(CSVT) in children: what the pediatric radiologist need to know. Radiol med;121(5):329-41.Doi: 10.1007/s11547-016-0630-9.

16. Diamini N, Billinghurst L, Kirkham F y col. Cerebral venous sinus thrombosis in children. Neurosurg Clin N AM 2010; 21: 511-527. Doi: 10.1016/j.nec.2010.03.006

17. Ment L, Bada H, Barnes P y col. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2002;58(12):1726-38. Doi: 10.1212/wnl.58.12.1726

18. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner y col. Am. J Hematol 2003;73(2):81-6.Doi: 10.1002/ajh.10326

19. Ismail N, Clarke R, John CM y col. A study on the distinctive clinical profile and thrombophilia in pediatric cerebral venous sinus thrombosis. J Pediatr Neurosci 2021; 16:225-31 Doi:

20. Kenet G, Lütkhoff L, Albisetti M y col. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral venous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation 2010;27;121(16):1838-47.doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673

21. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T y col. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicenter cohort study. Lancet Neurol. 2007;6(7):595-603. Doi: 10.1016/S1474-4422(07)70131-X.

22. Brüwer G, Limperger V, Kenet G y col. Impact of high risk thrombophilia status on recurrence among children and adults with VTE. An observational multicenter cohort study. Blood cells, Molecules and Diseases 2016; (62) 24-31. Doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.024

23. Curtis C, Mineyko A, Massicotte P. Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke. Blood 2017; 129:2792-2800. Doi: 1182/blood-2016-11-750893Crossref

24. Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I y col. Cerebral venous sinus thrombosis. J Thromb Haemost 2018;16(10):1918-1931. Doi: 10.1111/jth.14210.

25. Ferro JM, Bousser M-G, Canhao P y col. European stroke organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis-endorsed by the European Academy of Neurology. Eur J Neurol 2017;24(10):1203-1213. Doi: 10.1111/ene.13381

26. Coutinho JM, Ferro JM, Canhao P y col. Unfractionated or low-molecular weight for the treatment of cerebral venous thrombosis. Stroke 2010; 41(11):2575-80. Doi: 10.1161/STROKEAHA.110.588822.

27. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood Adv. 2018; 27;2(22):3292-3316. Doi: 10.1182/bloodadvances.2018024786.

28. Moharir M, Shroff M, Stephens D y col. Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study. Ann Neurol 2010;67: 590-599. Doi: 10.1002/ana.21396

29. Jordan L, Rafay M, Smith SE y col. Antithrombotic treatment in neonatal cerebral sinovenous thrombosis results of the International Pediatric Stroke Study. J Pediatr 2010; 156: 704-10 Doi: 10.1016/j.peds.2009.11.061.

30. Felling R, Hassanein S, Amstrong J y col. Treatment and outcome of childhood cerebral sinovenous thrombosis. Neurol Clin Pract. 2020;10(3):232-244. Doi: 10.1212/CPJ.0000000000000720.

31. Christensen R, Krishnan P, deVeber G.y col. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Preterm Infants. Stroke; 2022;53:2241–2248. DOI:10.1161/STROKEAHA.121.037621

32. Rossor T, Arichi T, Bhate S y col. Anticoagulation in the management of neonatal cerebral sinovenous thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol 2018;60(9):884-891.Doi: 10.1111/dmcn.13760.

33. 33- Lebas A, Chabrier S, Fluss j. y col. EPNS/SFNP guideline on the anticoagulant treatment of cerebral sinovenous thrombosis in children and neonates. Eur J Paediatr Neurol 2012 May;16(3):219-28.Doi: 10.1016/j.ejpn.2012.02.005.

34. Sánchez van Kammen M, Male C, Connor P y col. For the EINSTEIN-Jr CVT investigators. Pediatr Neurol. 2022;128:20-24. Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.12.011

35. Moharir MD, Shroff M, Pontigon A. col. A prospective outcome study of neonatal cerebral sinovenous thrombosis. J Child Neurol 2011; 26: 1137–44.

36. De Schryver E, Blom I, Braun K y col. Long-term prognosis of cerebral venous sinus thrombosis in childhood. Dev Med Child Neurol 2004; 46:514-9. Doi:10.1017/s0012162204000866.

37. Sebire G, Tabarki B, Saunders DE y col. Cerebral sinovenous thrombosis in children: risk fators, presentation, diagnosis and outcome. Brain 2005; 128: 477-89 Doi: 10.1093/brain/ awh412

38. Hetherington R, Tuff L, Anderson P y col. Short- term intellectual outcome after arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis in childhood and infancy. J Child Neurol 2005; 20:553-9. Doi:10.1177/08830738050200070201

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Acción del tPA en el sistema nervioso central

tPA action in the central nervous system

Silvina Pons.

Facultad de Farmacia y Bioquímica UBA.

spons@ffyb.uba.ar

SIMPOSIO B - SISTEMA PLASMINÓGENO-PLASMINA: ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 28-31
Octubre 2024

Palabras claves: tPA, enfermedad de Alzheimer, receptor NMDA, MMP-9.

Keywords: tPA, stroke, Alzheimer disease, NMDA receptor, MMP-9.

Resumen

El sistema fibrinolítico, también conocido como sistema plasminógeno plasmina, juega un papel importante en el balance hemostático. Además de estar involucrado en procesos vasculares, está relacionado con procesos neurológicos. En este sentido, el activador tisular del plasminógeno (tPA) interviene en la migración neuronal, el aprendizaje, la degradación de la sustancia amiloide, la respuesta al estrés/miedo y la regulación de la barrera hemato encefálica. Por ello, se involucra al tPA en varios procesos patológicos del sistema nervioso central (SNC) como el accidente cerebro vascular isquémico y otros desórdenes neurodegenerativos.

Abstract

The fibrinolytic system, also called the plasminogen–plasmin system, is an important physiological player in the hemostatic balance. Neurologic functions are another area where it is involved. tPA plays a role in neuronal migration, learning, degradation of amyloid, stress/fear response, and the regulation of the blood-brain barrier. Also, tPA is linked to several central nervous system conditions, including ischemic stroke, and neurodegenerative disorders.

Introducción

La función más conocida del sistema fibrinolítico, también llamado sistema plasminógeno-plasmina es lisar los depósitos de fibrina y los coágulos para mantener el balance hemostático. Este sistema está compuesto por activadores e inhibidores que regulan el pasaje de plasminógeno a plasmina, enzima clave en este proceso. El principal activador del sistema es el tPA que cliva al plasminógeno unido a la malla de fibrina del trombo, mientras que el otro activador, la uroquinasa, es responsable de la actividad lítica a nivel celular. Ambos son inhibidos por el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), del cual hay dos tipos, PAI-1 y PAI-2, mientras que la plasmina es regulada por la α2 antiplasmina. Otras serpinas que regulan este mecanismo son la proteína nexina, la neuroserpina, también la glicoproteína rica en histidina (HRG) y el inhibidor de la fibrinolisis activable por trombina (TAFI).

El sistema fibrinolítico también participa en la

remodelación tisular, angiogénesis, migración celular e inflamación debido a ello, está implicado en múltiples procesos fisiopatológicos como enfermedades vasculares, cáncer, síndrome metabólico, entre otros.

Hace algunos años la relación del sistema fibrinolítico con el sistema nervioso se limitaba a los eventos vasculares, pero desde los años noventa, se conocen distintas funciones de los componentes de la fibrinolisis relacionados con procesos fisiopatológicos del sistema nervioso central. El t-PA puede actuar directamente, o mediante la formación de plasmina, en la modulación de astrocitos, neuronas y microglía, y en procesos como el aprendizaje, la migración neuronal y la permeabilidad la barrera hematoencefálica.

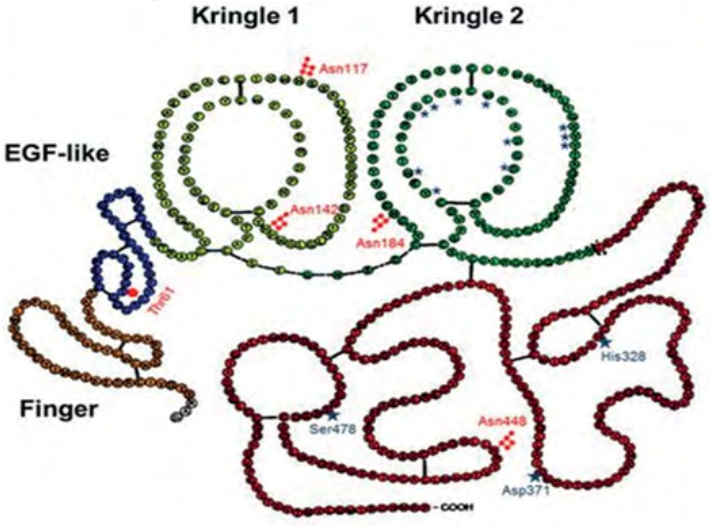
Estructura del t-PA y su localización en el sistema nervioso

El t-PA es una serinoproteasa de 527 aminoácidos que se libera a la circulación como un polipéptido de una sola cadena (*single chain* tPA, sc-tPA) y por acción de la plasmina o la tripsina se convierte en la forma de dos cadenas (*two chain* tPA. tc-tPA) que posee mayor actividad catalítica.

Esta proteasa tiene cinco dominios estructurales, cuatro están ubicados cerca del extremo N terminal y el quinto, que posee la actividad catalítica, se encuentra próximo al extremo C terminal de la molécula. El dominio llamado finger posee una gran afinidad por la fibrina, pero también se une a receptores de membrana como la proteína relacionada al receptor de LDL (LRP), que facilita el clearence del tPA por los hepatocitos o por los astrocitos, y a la Anexina II, que le permite participar en la activación de la microglía, la fibrinólisis y la angiogénesis[1]. El segundo dominio es conocido como similar al factor de crecimiento epidérmico (EGF), capaz de unirse a los receptores EGF y también facilitar la captación hepática del tPA luego de su glicosilación. El kringle 1 posee sitios de unión a la lisina (LBS), sin embargo, no se une la malla de fibrina, pero tiene mayor afinidad por los receptores hepáticos. En cambio, los sitios LBS del Kringle 2 le permiten unirse a la fibrina del trombo para estabilizar al t-PA, que clivará al plasminógeno mediante el dominio catalítico que posee la secuencia histidina, aspártico, serina, común a todas las serinoproteasas. El kringle 2 también se une a los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDAr), y de esta forma participa en la regulación del potencial excitatorio postsináptico, necesario para la plasticidad neuronal, la memoria y el aprendizaje[2] (Figura 1).

El tPA es sintetizado y liberado por las células endoteliales mientras que, en el parénquima cerebral, las neuronas, los astrocitos, los oligodendrocitos y la microglía son capaces de sintetizar y liberar tPA[3]. Las neuronas pueden almacenar tPA en las vesículas presinápticas y liberarlo al espacio sináptico donde el tPA se une a los receptores de LRP y también a la anexina II y al receptor del EGF de la neurona pos sináptica. Los astrocitos también pueden regular la liberación y captación del tPA, utilizando mecanismos que involucran al glutamato liberado junto al tPA luego de la despolarización neuronal[4]. De esta manera, el tPA puede cumplir distintas funciones en el SNC, por ejemplo, participar de la plasticidad

Figura 1. Estructura del tPA. (adaptado del Front. Cell. Neurosci. 9:415. doi: 10.3389/fncel.2015.00415)



sináptica, tener un efecto anti apoptótico o alterar la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE).

Inhibidores del tPA

El principal inhibidor del tPA en circulación es el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI 1), pero en el sistema nervioso existen otros inhibidores capaces de modular la función del tPA. Uno de ellos es la neuroserpina que cumple un importante papel en el desarrollo de los axones neuronales y en la plasticidad sináptica[5]. La otra serpina inhibidora es la proteína nexina, capaz de inhibir al tPA pero también a otras serinoproteasas como la trombina, la plasmina, y la uroquinasa. Es producida por varios tipos de células y se almacena en los gránulos alfa de las plaquetas. La proteína nexina puede inhibir al tPA endógeno y al exógeno[6].

Funciones del tPA en el sistema nervioso

- Potenciación a largo plazo (long-term potentiation, LTP)
  La LTP es un incremento persistente en la fuerza de la sinapsis luego de un estímulo de elevada frecuencia y se considera la base de procesos como el aprendizaje y la memoria. Este fenómeno fue descubierto en el hipotálamo donde la LTP provoca un aumento de la síntesis de tPA, responsable de la degradación de la matriz extracelular que contribuye a la plasticidad sináptica y remodelación tisular[7].
- Comportamiento
  El tPA influye en diversas funciones conductuales según su ubicación en el cerebro. En el hipocampo, el tPA contribuye a la orientación espacial, mientras que el tPA expresado en la amígdala, participa de la respuesta al estrés, a la ansiedad y al miedo. Una forma de evidenciarlo es el comportamiento más ansioso que presentan los ratones deficientes en neuroserpina[8].
- Efecto excitotóxico y protector
  El tPA puede inducir a la excitotoxicidad neuronal mediante una sobre activación de los NMDArs que lleva al aumento de calcio intracelular, causando la muerte neuronal[9]. Por otro lado, el tPA puede ejercer un efecto protector sobre las neuronas y oligodendritas cuando se une a los receptores anexina II y de EGF, activando vías de señalización intracelulares que facilitan la adaptación al medio, privado de glucosa y oxigeno provocado por la isquemia[2].
- Permeabilidad de la BHE e inflamación
  La BHE está compuesta por un endotelio vascular especializado, pericitos y astrocitos estrechamente asociados, que le proporcionan al SNC un entorno químico e iónico adecuado para su funcionamiento. El tPA es responsable de la apertura de la barrera durante un proceso isquémico, actuando de manera independiente a la activación del plasminógeno. Cuando el tPA activa a la metaloproteasa 9 (MMP-9), ésta degrada las uniones estrechas de las células endoteliales y los componentes de la matriz extracelular, esenciales para la mantener la estructura de la barrera. Además, se une a los receptores LRP de los astrocitos, provocando su separación de la vasculatura de la barrera, y aumenta la permeabilidad[10].

El tPA puede provocar la degranulación de los neutrófilos, lo que lleva a la liberación de MMP-9, elastasa y mieloperoxidasa. También el tPA puede activar la pro-MMP-9 a MMP-9 a través de la generación de plasmina, aumentando así la permeabilidad de la barrera y la diapédesis leucocitaria. Asimismo, el tPA puede unirse al receptor anexina II o al LRP de la microglía, activándolos e induciendo la producción de óxido nítrico, lo que incrementa el proceso de neuroinflamación.

El aumento de la permeabilidad de la BHE facilita la entrada de fibrinógeno/ fibrina desde la sangre. Los depósitos de fibrina promueven el reclutamiento de la microglía y limitan la capacidad regenerativa de los axones. Es entonces cuando el tPA utiliza su capacidad lítica para remover esos depósitos y evitar el daño neuronal en un proceso inflamatorio.

tPA y su relación con la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un desorden neurodegenerativo que se caracteriza por los depósitos extracelulares de sustancia amiloide β (Aβ) y la formación intracelular de ovillos neurofibrilares de la proteína tau hiperfosforilada[11]. En condiciones normales, Aβ cumple varias funciones en el cerebro, como la activación de quinasas, la protección contra el estrés oxidativo, la regulación del transporte de colesterol y la actividad antimicrobiana, mientras que la proteína tau contribuye a la estabilidad del citoesqueleto neuronal indispensable en la plasticidad sináptica. Por ello, en la enfermedad de Alzheimer, los depósitos de Aβ y los ovillos neurofibrilares junto con la disfunción vascular llevan a

la disminución del flujo sanguíneo, a la disfunción cognitiva y al progreso de la neurodegeneración.
El tPA, mediante la activación del plasminógeno, es capaz de lisar los depósitos de Aβ y aunque también está involucrado en la alteración de tau pero sin utilizar su capacidad lítica. En un estudio realizado en cultivo de neuronas del hipocampo se demostró que el tPA puede causar la hiperfosforilación de tau por medio de un mecanismo dependiente de la acción de la kinasa regulada por señales extracelulares (ERK)[12].

tPA en el accidente cebrovascular

El accidente cerebrovascular (ACV) isquémico es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad en el mundo. El tPA tiene un papel importante en la protección y reparación de la unidad neurovascular que ha sufrido una lesión isquémica. Esta unidad es una interacción dinámica en el SNC entre las células endoteliales, los pericitos, los astrocitos, la microglía y las neuronas circundantes. La isquemia provoca la activación del endotelio, aumento del estrés oxidativo, liberación de tPA y activación de las metaloproteasas, que facilitan la degradación de la matriz extracelular y la ruptura de la BHE.
El tPA endógeno al igual que el exógeno, empleado en la terapia trombolítica, tiene un efecto multifacético sobre el parénquima cerebral, que se manifestará según el tiempo trascurrido luego de la isquemia y de los receptores del tPA que se encuentran en la región dañada.
Cuando el tPA es administrado dentro de las tres horas post isquemia, utiliza su capacidad lítica para restablecer el flujo sanguíneo. En cambio, si la isquemia persiste, el tPA puede ejercer un efecto neurotóxico y exacerbar el daño cerebral[13].
El tPA endógeno promueve la regulación metabólica de la neurona para su adaptación al medio sin oxígeno ni glucosa, provocado por el evento isquémico. Pero también, puede activar a la MMP-9, quien degrada la matriz extracelular y las uniones estrechas de las células endoteliales y provocando la apertura de la BHE. Como consecuencia, hay extravasación de proteínas y edema, además de infiltrado de leucocitos y de macrófagos que aumentan la respuesta inflamatoria. En el parénquima cerebral, el tPA se une a los NMDAr y provoca el aumento de calcio intracelular que lleva a la muerte celular. Asimismo, el tPA puede activar a los receptores EFG e inducir un efecto anti apoptótico.
Un mayor conocimiento de las funciones del tPA y del sistema fibrinolítco en las enfermedades neurodegenerativas y en el ACV podría contribuir a desarrollar nuevas terapéuticas para la prevención y tratamiento de dichas enfermedades.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Hébert M, Lesept F,Vivien D, Macrez R. The story of an exceptional serine protease, tissue-type plasminogen activator (tPA) Revue Neurologique 2016; 172: 186-197.
2. Zhun J, Wan Y, Xu H y col. The role of endogenous tissue-type plasminogen activator in neuronal survival after ischemic stroke: friend or foe? Cell Mol Life Sci. 2019; 76:1489–1506.
3. Salle´s F, Stricklan S. Localization and regulation of the tissue plasminogen activator plasmin system in the hippocampus J Neurosci. 2002; 22(6):2125–2134.
4. Mehra A, Ali C, Parcq J, y col. The plasminogen activation system in neuroinflammation. Biochim Biophys Acta. 2016;1862(3):395-402.
5. Yepes M, Lawrence DA. Neuroserpin: a selective inhibitor of tissue-type plasminogen activator in the central nervous system. Thromb Haemost 2004; 91:457–64.
6. Richard B, Pichon S, Arocas V, ycol. The serpin protease nexin-1 regulates vascular smooth muscle cell adhesion, spreading, migration and response to thrombin. J Thromb Haemost. 2006; 4(2):322-8
7. Córdoba-Montoya D, Albert J, López-Martín S. Potenciación a largo plazo en la corteza humana Rev. Neurol. 2010; 51:367-374.
8. Madani R, Kozlov S, Akhmedov A, Cinelli P, Kinter J, Lipp HP, et al. Impaired explorative behavior and neophobia in genetically modified mice lacking or overexpressing the extracellular serine protease inhibitor neuroserpin. Mol Cell Neurosci 2003; 23:473–94.
9. Kaur J, Zhao Z, Klein GM, y col. The neurotoxicity of tissue plasminogen activator? J Cereb Blood Flow Metab. 2004 24 (9): 945-63.
10. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, y col. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood–brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic trans formation after human ischemic stroke. Stroke. 2008; 39(4):1121–1126.
11. Yepes M, Woo Y, Martin-Jimenez C. Plasminogen Activators in Neurovascular and Neurodegenerative Disorders. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22: 4380.
12. Badimon A, Torrente D, Norris E.H. Vascular Dysfunction in Alzheimer's Disease: Alterations in the Plasma Contact and Fibrinolytic Systems. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24: 7046.
13. Endres M, Engelhardt B, Koistinaho J. Improving Outcome after Stroke: Overcoming the Translational Roadblock. Cerebrovasc Dis 2008; 25:268–278

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Fibrinólisis en pacientes quemados graves.

Fibrinolysis in severely burned patients.

María Alejandra Guzmán.

Bioquímica Facultad Farmacia y Bioquímica UBA. Bioquímica Especialista en Hematología UBA. Jefe Unidad Laboratorio. Hospital de Quemados Dr Umberto Illia (GCBA).

maguzman1529@gmail.com

SIMPOSIO B - SISTEMA PLASMINÓGENO - PLASMINA: ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 32-37
Octubre 2024

Palabras claves: quemadura, fibrinolisis, ácido tranexámico.

Keywords: Burns, fibrinolysis, tranexamic acid.

En el Hospital de Quemados Dr. Umberto Illia de la Ciudad de Buenos Aires y en la Asociación Argentina de Quemaduras, para la evaluación de la gravedad de una lesión térmica se usa la Clasificación del Dr Benaim y el Índice de Garcés. El primero según profundidad y extensión clasifica a las quemaduras como Superficial Tipo A, Intermedia Tipo AB y Profunda Tipo B. El segundo criterio, según profundidad, extensión y edad, divide en cuatro grupos: Leve Grupo I, Moderada Grupo II, Grave Grupo III y Crítico Grupo IV[(1)].

Según estas normas, se consideran pacientes quemados graves aquellos que presenten porcentaje mayor de 30% de superficie total quemada (SQT), tipo AB y Tipo B, del Grupo de gravedad III y IV, que requieren Internación y medidas de tratamiento precoces más agresivas en lo referente a lo quirúrgico y a la rehidratación y que presentan altas probabilidades de complicaciones de medio interno, coagulopatías, sepsis y falla multiorgánica.

Todo esto hace que las primeras 48 h de atención de un paciente quemado difieran notablemente de la de otros pacientes traumatizados debido a una multitud de factores que no sólo incluyen reanimación con líquidos y escisión precoz de las escaras sino también lesiones por inhalación.

La destrucción masiva de tejido en quemaduras muy extensas desencadena la liberación de mediadores proinflamatorios, que producen efectos fisiopatológicos locales y sistémicos en dos fases bien diferenciadas: una fase inicial (primeras 24-48 horas),caracterizada por la pérdida de líquido intravascular con disminución del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo a los órganos, que puede conducir rápidamente al shock hipovolémico del paciente quemado; y una segunda fase (> 48 horas), hiperdinámica e hipermetabólica, con liberación de hormonas catabólicas y resistencia a la insulina que se extiende a lo largo de la internación

La respuesta inflamatoria que se ve en estos pacientes

es conocida como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), concepto definido en 1992 por la Primera Conferencia de Consenso (SEPSIS-1) de la cual participaron varias sociedades científicas como American College of Chest Physician, y Society of Critical Cares Medicine. Si bien en los siguientes consensos, (SEPSIS-2 y SEPSIS-3) este término se eliminó, es aún hoy, aceptado por American Burns Asociation, por explicar el cuadro inicial que presentan los pacientes con grave lesión térmica[2].

Muchas moléculas proinflamatorias se elevan en la fase aguda en respuesta a una quemadura. IL-1, IL-6, IL-12 y TNF-a están elevados a las 24 h y los niveles son significativamente más altos en pacientes quemados que mueren a causa de sus lesiones a las 48 h. Esta respuesta inmunoinflamatoria intensificada contribuiría al aumento de la morbilidad y la mortalidad observadas. En comparación con pacientes con traumatismos sin quemaduras, los pacientes con quemaduras graves tienen niveles más altos de IL-6 e IL-8[3]. Es importante recordar aquí, que IL-6, IL-8, TNF-a, específicamente, son responsables de la interacción entre la respuesta inflamatoria a las quemaduras y la coagulación.

Entender los cambios a nivel de la fibrinólisis, requiere una mirada sobre los cambios en la coagulación (endotelio, plaquetas, hemostasia secundaria). Estas alteraciones de coagulación ocurren desde las primeras 24 a 48 horas con la atención inicial relacionadas con la quemadura en sí, con la reanimación con grandes volúmenes de líquido (mayores a 5 litros en 24 horas desde accidente) e intervenciones quirúrgicas precoces para eliminar escaras y tejido necrosado y, después de las 48 horas, luego de la estabilización e internación estarán relacionadas con las sucesivas cirugías y las posibles transfusiones[4,5].

En resumen, podemos decir que en estos pacientes se observa un patrón de hipercoagulabilidad que se mantiene durante la internación, acompañado con hiperfibrinólisis[6,7].

La incidencia de complicaciones tromboembólicas muestra una gran variabilidad (que oscila entre el 0,25% en estudios retrospectivos y el 23,3% en estudios prospectivos. Los pacientes quemados se encuentran en un estado de mayor actividad inflamatoria que desencadena activación de la coagulación por los cambios en el flujo sanguíneo debido a una inmovilización prolongada, múltiples intervenciones quirúrgicas y lesión endotelial que expone factor tisular. Este mecanismo se retroalimenta ya que la liberación de citocinas, como parte de la respuesta inflamatoria, provoca una activación adicional de los factores de coagulación[6].

Es importante entender los grandes cambios en la coagulación por la lesión térmica ya que estos pacientes se consideran entre el grupo de mayor riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas. Se ha demostrado que la complicación está asociada de forma independiente con %SQT, por lo que representa el mayor riesgo para los pacientes con quemaduras extensas.

Además de considerar todo lo relacionado con la lesión térmica en sí misma, hay que considerar diversos factores de riesgo relacionados con el propio paciente como edad avanzada, mayor índice de masa corporal, infecciones de heridas, tabaquismo y alcoholismo, Además, se sumarán a esto, factores de riesgo relacionados con el tratamiento, como el uso de catéteres venosos centrales, operaciones quirúrgicas largas o múltiples y múltiples transfusiones de sangre[8].

Alteraciones de coagulación

Las alteraciones de la coagulación relacionadas a las quemaduras podrían dividirse en dos fases

1. Coagulopatía primaria, que se desencadena a partir del evento debida a la activación de vías de coagulación, con una mayor actividad fibrinolítica y deterioro de la actividad de los anticoagulantes naturales. Es importante la relación entre la coagulación y la inflamación y tiene mucha importancia en la lesión microvascular, con la consiguiente disfunción multiorgánica.
2. Coagulopatía secundaria, resultado de las intervenciones como la reanimación hídrica, pérdidas hemáticas debido a la escisión de heridas y procesos infecciosos secundarios. Todo esto intensifica trombosis microvascular y disfunción multiorgánica; que también pueden inducir efectos inmunológicos.

En estos pacientes se desarrolla la tríada de hipoxia, acidosis e hipotermia (conocida como triada letal) que acentúa la coagulopatía e incrementa el riesgo de hemorragia y mortalidad. La hipotermia y la acidosis, generadas principalmente por el shock hipovolémico y la pérdida de temperatura a nivel cutáneo, tienen importantes efectos sobre la coagulación. La temperatura central menor a 35 C se ha

asociado a disfunción plaquetaria, desregulación de factores de coagulación y del sistema de fibrinólisis y las alteraciones hemostáticas son más evidentes en pH menor de 7[9].

Considerando las pruebas globales, en las primeras 24 a 48 horas, se observa una trombocitosis marcada posiblemente debido a los niveles de trombopoyetina[9,10]. En nuestra experiencia estos recuentos están elevados desde el momento del ingreso, llegando a valores de 600000 a 1100000/mm^3. Sin embargo, los estudios que han informado pruebas viscoelàsticas sugirieren que la función plaquetaria está disminuida[10].

Los niveles de fibrinógeno aumentan inmediatamente después de una quemadura, probablemente por su carácter de reactante de fase aguda. Nosotros vemos valores entre 600 a 1200 mg% al ingreso y su disminución junto con la baja en el recuento de plaquetas, son indicadores de mal pronóstico[11,12,13].

Las pruebas clásicas para la evaluación de la coagulación (tiempo de protrombina, APTT y trombina) no reflejan. fehacientemente, las alteraciones en la coagulación del paciente, pero es importante realizar estudios basales siempre, para poder favorecer la detección precoz de complicaciones como coagulación intravascular diseminada, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda.

En lo referente a los factores de coagulación, luego de las primeras 48 h después de la lesión, los niveles de FV son normales, mientras que la actividad del FVIIa parece elevada[14]. El FVIII aumenta rápidamente en las primeras 48 h y permanece elevado por encima de los valores normales hasta 40 días después de la lesión. El grado de elevación del FVIII en la fase aguda se correlaciona con %SQT. Estos niveles podrían deberse al resultado de daño endotelial en el tejido quemado que conlleva la liberación de Factor Von Willebrand y al hecho de que el Factor VIII es un reactante de fase aguda. Durante la internación, como consecuencia de la antibioticoterapia, los factores dependientes de vitamina K, disminuyen en forma drástica, por lo cual, en nuestro laboratorio, se hace de rutina, dosaje junto con el de FV, para no subestimar alguna complicación hepática que también podría presentarse[15,16].

Los inhibidores de la coagulación están disminuidos. La Antitrombina baja dentro de las 48 hs posteriores a la lesión, lo que parecerían correlacionarse con la gravedad y vuelve a niveles normales en pacientes que presentan mejorías. En el caso de Proteína C y Proteína S disminuyen inmediatamente después de una lesión térmica aumentando así el riesgo trombótico[17,22-25].

Es por todo esto que el beneficio de la tromboprofilaxis en pacientes quemados es indiscutible. En el Hospital de Quemados Dr. Umberto Illia desde los trabajos realizados por Dra. Kordich, Dr. Porterie y Dra. Peragallo y col (18), los pacientes quemados de Grupo de Gravedad III y IV de Garcés internados tanto en Terapia Intensiva como en la Unidad De Cuidados Intermedios, reciben heparina no fraccionada desde su internación. En nuestra experiencia, este tipo de terapia ha disminuido notablemente las complicaciones como Coagulación Intravascular Diseminada, coagulopatía asociada a sepsis y Trombosis Venosa Profunda.

Actualmente hemos probado con éxito el uso de heparina fraccionada. Sin embargo, como se ha demostrado en algunos estudios, los pacientes quemados muestran una mayor resistencia a la heparina, necesitando dosis más altas para lograr niveles profilácticos adecuados. No hemos tenido reportes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH)[19,20].

Fibrinólisis

Sabiendo los grandes cambios en coagulación que sufren los pacientes quemados podemos abordar el tema de fibrinólisis sin olvidar en este punto, las diferencias entre las primeras 24 a 48 horas desde el momento de la quemadura y lo que se conoce como periodo de estado, que comienza luego del que paciente esté bien hidratado y se haya realizado la escisión precoz de las escaras.

Ese período de estado va a estar marcado por las numerosas cirugías a las que se someterá el paciente, lo que llevará a varias transfusiones de glóbulos rojos y quizás plaquetas y al recambio de catéteres centrales, todo esto como posibles desencadenantes de complicaciones y de cuadros sépticos[21].

Inmediatamente luego del evento en forma general podemos decir que las enzimas profibrinolíticas aumentan en actividad y concentración siendo los más estudiados el t-PA y el plasminógeno y se observan cambios en los factores antifibrinolíticos (PAI-1 y antiplasmina), al igual que el complejo plasmina-a2-antiplasmina. La concentración de t-PA aumenta durante la fase aguda de la lesión y podría ser un indicador pronóstico ya que en los pacientes que

no sobrevivieron los niveles eran mayores y estarían en proporción a la gravedad de la lesión[21].

Los niveles de plasminógeno aumentan gradualmente hasta niveles normales después de la primera semana. Cuando se comparan los niveles de plasminógeno según la gravedad de las quemaduras, en los pacientes más graves hubo una disminución más pronunciada y tardaron más en volver a valores normales. En general, parecería que los niveles de plasminógeno son sensibles a la gravedad de las quemaduras, pero no son indicativos de mortalidad. Si se evalúan en conjunto plasminógeno con la actividad de t-PA, a medida que aumentan los niveles de t-PA, los niveles de plasminógeno disminuyen.

PAI-1 aumenta y alcanza su punto máximo inmediatamente después de la quemadura, disminuyendo progresivamente, hasta alcanzar valores normales. Esta tendencia se correlaciona con los niveles de t-PA y a su vez se correlacionan con la SQT y la mortalidad[21].

Antiplasmina, principal inhibidor de la plasmina activada; a diferencia del PAI-1, disminuye después de una lesión por quemadura Desde un punto de vista pronóstico, varios autores han encontrado que los niveles de antiplasmina son bajos inmediatamente después de la quemadura, y en los pacientes con peor pronóstico mientras que en pacientes con buena evolución, los niveles de se normalizan durante la internación[26].

Los valores de plasminógeno siguen una tendencia similar a la de antiplasmina, ya que ambos factores disminuyen dentro de las primeras 48 h después de la lesión. Esto indicaría una hiperfibrinolisis habiendo evidencias que muestran que los niveles del PAP aumentan inmediatamente después de la quemadura En el período posterior a las 48 hs, los niveles del PAP se mantuvieron dentro del rango normal tanto para los pacientes quemados que sobrevivieron como para los que no sobrevivieron lo que podría explicarse por una serie de escenarios. Uno podría ser que antiplasmina y la plasmina activada no forman complejos de manera eficiente, otro, que la producción de AP está inhibida o deprimida y otra causa de esto podría ser que el mayor aumento de PAI-1 en relación con t-PA impide la activación excesiva de la plasmina[21].

Un punto interesante en estos pacientes es, sin duda, los valores de Dímeros D. Desde que ocurre el incidente, los valores de DD están elevados. Esto en sí mismo no es sorprendente considerando el daño tisular local y el estado hiperinflamatorio. Sin embargo, en un estudio realizado en nuestro laboratorio en 2021-2022 comparando los valores de DD de pacientes quemados graves independiente de la mortalidad, todos presentaron valores más altos de DD que los pacientes con COVID 19 graves. Estos datos junto con los valores de Ferritina podrían ser un buen biomarcador pronóstico de morbi-mortalidad que seguimos estudiando.

El uso de Tromboelastografía ha mostrado que la fibrinólisis anormal se asocia con malos resultados y mortalidad tanto en traumatismos por quemaduras y no quemaduras[27]. Mediante pruebas viscoelàsticas se observó un estado de hipercoagulabilidad y aumento de la fibrinólisis durante los primeros 7 días después de las lesiones por quemaduras, lo que no puede detectarse por ensayos standard de coagulación.

Uso de tranexámico en pacientes quemados

Si bien como vimos hasta ahora, en los pacientes quemados siempre se tuvo en cuenta las complicaciones trombóticas y todos los tratamientos están dirigidos hacia la prevención de estos cuadros, hace unos años comenzaron los estudios sobre el uso de drogas antifibrinoliticas durante el período de internación, considerando la gran cantidad de cirugías importantes a las cuales estos pacientes deberán someterse, ya que la activación secundaria del sistema fibrinolítico en respuesta a la importante activación de la coagulación puede conducir a un estado paradójico.

En la experiencia en pacientes politraumatizados, el uso de estas drogas disminuye la cantidad de transfusiones que requieren los pacientes. Está probada su eficacia en situaciones de fibrinólisis aumentada, para el tratamiento y la prevención de la hemorragia y se ha usado con éxito también en cirugía cardiaca, neurocirugía, obstetricia y traumatología.

Como ya mencionamos, el período de estado de los pacientes quemados, que comienza después de las 72 horas, estará caracterizado por una gran cantidad de cirugías con desbridamiento de grandes superficies y la realización de injertos. En estas situaciones, la coexistencia de hiperfibrinólisis que aumentarían las pérdidas de sangre justificaría el uso de antifibrinolíticos. La hemorragia quirúrgica

produce pérdida y dilución de factores de la coagulación, alteración en las plaquetas e hipotermia. Si consideramos también, que la fibrinólisis se encuentra simultáneamente activada (aumento de t-PA) e inhibida (elevación del PAI-1), con balance final de activación todo parecería justificar el uso intraoperatorio de {acido tranexámico.

Es importante considerar en este punto que la exposición a sangre alogénica no es inocua y se asocia a múltiples complicaciones (edema pulmonar, infecciones, inmunosupresión, etc.), además del costo económico El número de unidades transfundidas se relaciona con la estancia hospitalaria y la mortalidad, por lo que los esfuerzos se orientan a disminuir las pérdidas sanguíneas y optimizar los recursos

Debido a esto y a que los pacientes quemados desarrollan una anemia de los procesos crónicos en este período, las transfusiones son necesarias para mantener un nivel óptimo de hemoglobina, considerando que lo que estamos buscando evitar a nivel epitelial, es la instalación de una hipoxia tisular. Varios trabajos relacionan el número de unidades transfundidas no sólo con el tiempo de internación sino con la mayor mortalidad, un factor más para tratar disminuir las pérdidas sanguíneas.

Todo lo descripto ha llevado al uso intraoperatorio de tranexámico en pacientes quemados, tratamiento utilizado en Unidad de Quemados del Hospital Garrahan y en la Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Quemados, aunque existe controversia con los resultados reportados[28,29].

Varios trabajos no ven diferencia significativa en el número y volumen de transfusiones requeridas considerando importante realizar más estudios dada la posibilidad latente de favorecer la trombosis venosas y tromboembolismo pulmonar.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Normas del Hospital de Quemados GCBA 2004
2. Bone RC, Cerra, FB Dellinger RP y col. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians . Chest 1992
3. Mace JE, Park MS, Mora AG, Chung KK, Martini W, White CE, Holcomb JB, Merrill GA, Dubick MA, Wolf SE, et al.: Differential expression of the immunoinflammatory response in trauma patients: burn vs. non-burn. Burns 2012.
4. Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB: Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. Blood 2016
5. Tejiram S, Brummel-Ziedins KE, Orfeo T, Mete M, Desale S, Hamilton BN, Moffatt LT, Mann KG, Tracy RP, Shupp JW: In-depth analysis of clotting dynamics in burn patients. J Surg Res, 2016
6. Park MS, Salinas J, Wade CE, Wang J, Martini W, Pusateri AE, et al. Combining early coagulation and inflammatory status improves prediction of mortality in burned and nonburned trauma patients. J Trauma. 2008
7. Pusateri E, Le T , Keyloun J , Moffatt L , Orfeo T , Brummel-Ziedins K , McLawhorn M , Callcut R . Shupp W. Early abnormal fibrinolysis and mortality in patients with thermal injury: a prospective cohort study SYSCOT Study Group. BJS Open, 2021
8. Sherren PB, Hussey J, Martin R, Kundishora T, Parker M, Emerson B: Acute burn induced coagulopathy. Burns, 2013.
9. Esper R, Coyotzin A, Garnica Escamilla M, Sánchez Pérez H, Córdova M, Carrillo Córdova C Alteraciones de la hemostasia en el enfermo con quemaduras Med Crit 2018
10. Hunt H, Stanworth S, Curry N, Woolley T, Cooper C, Ukoumunne O, et al. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma-induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2015.
11. Wenjun Z. Martini, PhD,* John B. Holcomb, MD,† Yong-Ming Yu, MD, PhD,‡ Steven E. Wolf, MD,|| Leopoldo C. Cancio, MD,* Anthony E. Pusateri, PhD,* and Michael A. Dubick, PhD Hypercoagulation and Hypermetabolism of Fibrinogen in Severely Burned Journal of Burn Care & Research 2020
12. Schaden E, Hoerburger D, Hacker S, Kraincuk P, Baron DM, Kozek-Langenecker S. Fibrinogen function after severe burn injury. Burns. 2012.
13. Levin GY, Egorihina MN: The role of fibrinogen in aggregation of platelets in burn injury. Burns 2010.
14. Kanse SM, Gallenmueller A, Zeerleder S, Stephan F, Rannou O, Denk S, Etscheid M, Lochnit G, Krueger M, Huber-Lang M: Factor VII-activating protease is activated in multiple trauma patients and generates anaphylatoxin C5a. J Immunol 2012.
15. Meizoso JP, Ray JJ, Allen CJ, Van Haren RM, Ruiz G, Namias N, Schulman CI, Pizano LR, Proctor KG: Hypercoagulability and venous thromboembolism in burn patients. Semin Thromb Hemost , 2015.
16. Ahuja RB, Bansal P, Pradhan GS, Subberwal M: An analysis of deep

vein thrombosis in burn patients (part II): a randomized and controlled study of thrombo-prophylaxis with low molecular weight heparin. Burns, 2016.

17. Sterling JP, Heimbach DM: Hemostasis in burn surgery—a review. Burns, 2011.
18. Kordich L, Lago O, Peragallo M, Porterir P, et col. Hemostasia en quemados: Reseña de nuestra experiencia.Rev. Argent. Quemad 1973
19. Lin H, Faraklas I, Cochran A, Saffle J: Enoxaparin and antifactor Xa levels in acute burn patients. J Burn Care Res, 2011.
20. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, Pittet JF: Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. J Trauma, 2008.
21. Ball R, Keyloun J, Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Palmieri L, Johnson L, Moffatt L, Pusateri A,Shupp J Burn-induced coagulopathies: a comprehensive review SHOCK 2020
22. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Bitzani M, Parlapani A, Thomareis O, Scourtis H, Tsotsolis N, Lazaridis L, Giala M-A: The efficacy of antithrombin administration in the acute phase of burn injury. Thromb Haemost, 2008.
23. Cohen MJ, Call M, Nelson M, Calfee CS, Esmon CT, Brohi K, Pittet JF: Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. Ann Surg, 2012.
24. Niedermayr M, Schramm W, Kamolz L, Andel D, Romer W, Hoerauf K, Zimpfer M, Andel H: Antithrombin deficiency and its relationship to severe burns. Burns 2007.
25. Kowal-Vern A, Orkin BA: Antithrombin in the treatment of burn trauma. World J Crit Care Med , 2016.
26. Breanne H. Y. Gibson, Timothy S. Blackwell, Jonathan G. Schoenecker Plasmin drives burn-induced systemic inflammatory response síndrome JCI Insight. 2021
27. Huzar TF, Martinez E, Love J, George TC, Shah J, Baer L, Cross JM, Wade CE, Cotton BA: Admission rapid thrombelastography (rTEG(R)) values predict resuscitation volumes and patient outcomes after thermal injury. J Burn Care Res, 2018.
28. Slob J, Rolf K. Gigengack M, van Baar M, Loer S, Koopman H, van der Vlies C. Effectiveness of tranexamic acid in burn payients undergoing surgery – a systematic review and meta analysis. BMC. Anesthesiology 2024
29. Welling H, Ostrowski SR, Stensballe J, Vestergaard MR, Partoft S, White J, Johansson PI: Management of bleeding in major burn surgery. Burns, 2019.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Realidades y perspectivas del tratamiento con anti-FXI/FXIa

Realities and perspectives of anti-FXI/FXIa treatment

Paulo Colimodio.

Servicio de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario Austral, Bs. As; Argentina.

paulocolimodio@gmail.com

SIMPOSIO C - LO NUEVO Y LO EXCLUIDO EN ANTICOAGULACIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 38-45
Octubre 2024

Palabras claves: Nuevos anticoagulantes, Inhibidores FXI/XIa.

Keywords: New anticoagulants, FXI/XIa inhibitors.

Introducción

La terapia anticoagulante ha evolucionado en las últimas tres décadas, desde la introducción de los antagonistas de la vitamina K (AVK) hasta los anticoagulantes orales directos (ACOD), logrando avances significativos en eficacia y seguridad en el manejo de enfermedades cardiovasculares y tromboembólicas. La incorporación de los ACOD ha permitido reducir la incidencia de sangrado intracraneal (SIC). Sin embargo, existen escenarios en los que los ACOD han fallado en demostrar un perfil seguro y eficaz, en los cuales están contraindicados o simplemente no se han evaluado adecuadamente. Tal es el caso de la contraindicación del uso de ACOD en reemplazos valvulares mecánicos[1] o en el síndrome antifosfolipídico triple positivo, ya que los AVK han desmostrado mejor perfil de eficacia[1,2]. Otras situaciones clínicas donde aún no existe una línea segura de abordaje terapéutico son: la enfermedad renal crónica (IRC) avanzada y/o terminal, la insuficiencia hepática avanzada (CHILD C), las trombosis de sitios inusuales, en trombosis o prevención de trombosis asociada a dispositivos externos y en la prevención de la recurrencia del ACV criptogénico[3].

El objetivo de este escrito es abordar los fundamentos fisiopatológicos del desarrollo de los fármacos inhibidores del factor XI/XIa, explicar por qué representan una prometedora alternativa. Como también ofrecer una puesta al día y abordar las perspectivas futuras en el desarrollo de este grupo de fármacos.

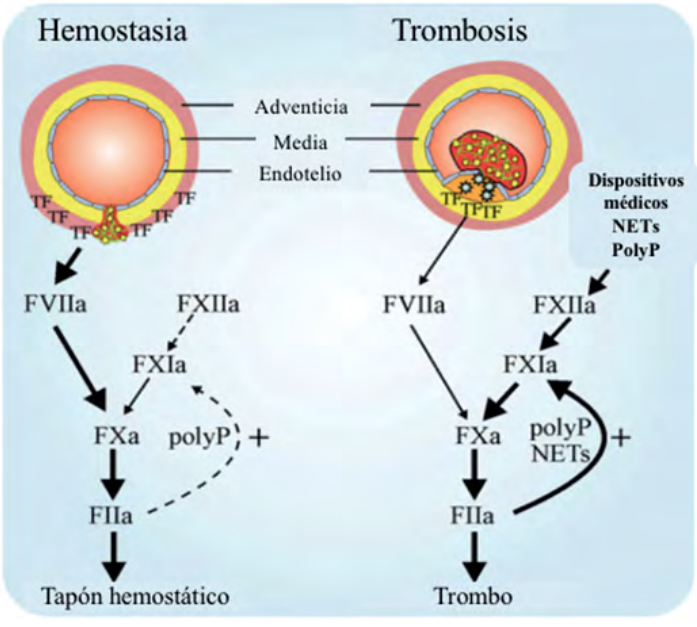
Introduction

Anticoagulant therapy has evolved over the past three decades, from the introduction of vitamin K antagonists (VKAs) to direct oral anticoagulants (DOACs), achieving significant advances in efficacy and safety in the management of cardiovascular and thromboembolic diseases. The incorporation of DOACs has allowed for a reduction in the incidence of intracranial bleeding (ICB). However, there are scenarios in which DOACs have failed to demonstrate a safe and effective profile, are contraindicated, or have simply not been adequately evaluated. Such is the case with the contraindication of DOAC use in mechanical valve replacements or in triple-positive antiphospholipid syndrome, as VKAs have demonstrated a better efficacy profile. Other clinical situations where a safe therapeutic approach

is still lacking include end-stage renal disease, advanced liver failure (CHILD C), thrombosis in unusual sites, thrombosis or prevention of thrombosis associated with external devices, and prevention of recurrence of cryptogenic stroke.
The objective of this paper is to address the pathophysiological foundations of the development of factor XI/XIa inhibitor drugs, explain why they represent a promising alternative, provide an update, and discuss future perspectives of this group of drugs development.

Rol del factor XI en hemostasia y trombosis
Mecanismo de Acción del Factor XI en la Coagulación. Potencial beneficio como target terapéutico
En vivo el fenómeno hemostático se inicia con la injuria vascular exponiendo el subendotelio y el FT, responsable de la activacion del FVII consiguiente activación de FX y la trombina. Simultáneamente se produce la adhesión y activación plaquetaria potenciada por la trombina resultan de la formación del trombo hemostatico primario. A partir de este momento se inicia el proceso de amplificación de la coagulación con la activación de las coenzimas V y VIII y la activación de enzimas reclutadoras del sistema como el FXI el cual activa al factor IX, otorgando robustez al coágulo. A su vez el FXI puede ser activado por el factor XIIa por diferentes agonistas como superficies cargadas negativamente (dispositivos externos, circuitos de diálisis, etc), polifosfatos derivado de plaquetas activadas o microorganismos y polianiones derivados del ADN liberado por celulas activadas (NETs). Este último mecanismo se observó en estudios sobre activación celular previo a la apoptosis en sitios de inflamación y/o infección. (Figura 1)[4].
La fisiología del factor XI se ha investigado exhaustivamente para comprender mejor su papel en la coagulación y cómo su inhibición puede proporcionar beneficios terapéuticos. Estudios recientes han demostrado que el factor XI contribuye de manera significativa a la amplificación de la generación de trombina, especialmente en trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) y trombosis arterial. Por lo tanto, inhibir el factor XI puede ser una estrategia efectiva para prevenir eventos trombóticos sin comprometer la hemostasia normal.
Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la deficiencia congénita de factor XI, conocida como hemofilia C, se asocia con una menor incidencia de eventos trombóticos. Por otro lado, niveles elevados de factor XI se han correlacionado con un aumento del riesgo de trombosis venosa y arterial. A su vez, mutaciones genéticas que incrementan la actividad del factor XI han sido vinculadas con una mayor predisposición a eventos trombóticos, subrayando la importancia de este factor en la patogénesis de enfermedades tromboembólicas. Un estudio

Figura 1. Traducido y adaptado de[4]



encontró que los pacientes con niveles elevados de factor XI presentaban un riesgo significativamente mayor de desarrollar trombosis venosa profunda. Esto también está respaldado por estudios con ratones "knock out" del factor XI, en los cuales se observó resistencia a la trombosis venosa como arterial, sin un aumento del sangrado espontáneo o inducido en comparación con los ratones de "tipo salvaje". Estos datos sugieren que el factor XI no solo es un mediador clave en la coagulación, sino también un potencial biomarcador para identificar individuos en alto riesgo de trombosis, como también un potencial blanco terapéutico[5,6].

Tipos de Inhibidores del Factor XI/XIa

Tres tipos principales de moléculas inhibidoras del FXI/Fxa han completado estudios de fase II, oligonucleótidos antisentido (ASO), anticuerpos monoclonales (mAb) y moléculas pequeñas sintéticas (Figura 2). La Tabla 1 resume las características farmacológicas con sus implicancias clínicas.

Los ASO son moléculas de ARN que impiden la traducción de cadenas celulares específicas de ARNm, regulando así su degradación y obstaculizando la biosíntesis de la proteína correspondiente. Administrados por vía subcutánea, su frecuencia varía de una vez a la semana a una vez al mes. Con un inicio de acción lento, que tarda semanas en alcanzar el efecto completo, dependen de la degradación del factor circulante para su eficacia. IONIS-FXIRX y fesomersen son los dos principales ASO en investigación. Los mAb se unen directamente al factor XI/XIa, inhibiendo su activación/actividad. Estos inhibidores ofrecen un inicio de acción rápido y su semivida más prolongada se extiende a varias semanas. Son adecuados para su uso en la IRC grave, ya que se metabolizan principalmente por las células fagocíticas y el sistema reticuloendotelial. Los tres mAb principales que se están estudiando actualmente son abelacimab, osocimab y xisomab 3G3.

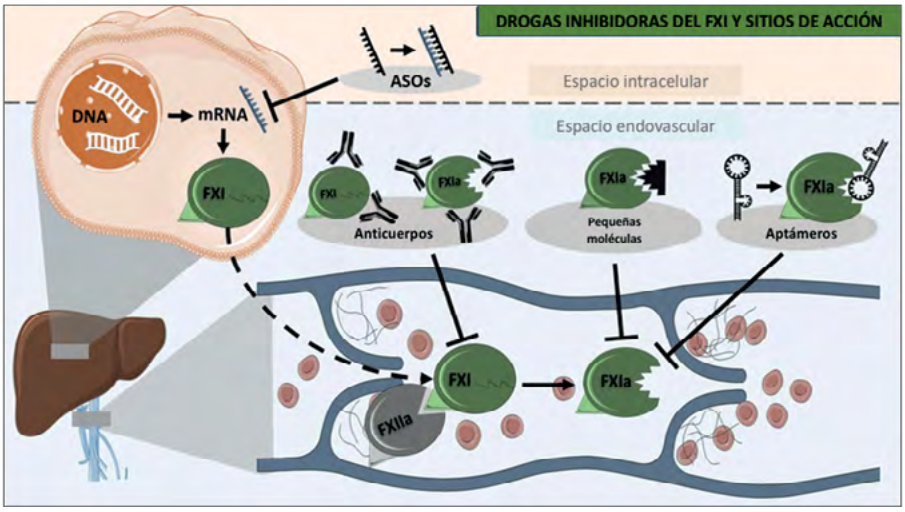
Finalmente, las moléculas pequeñas sintéticas, caracterizadas por un bajo peso molecular, se unen al ditio activo del factor XIa. Su biodisponibilidad oral superior permite la administración oral, pero por su semivida corta requiere una dosificación de una o dos veces al día. Asundexian y milvexian son las dos moléculas pequeñas principales que se investigan actualmente.

Figura 2. Agentes Dirigidos contra FXI. Traducido y adaptado de[7]

1. Oligonucleótidos Antisentido (ASO):
- Los ASO se unen al ARN mensajero (ARNm) de FXI, reduciendo la sintesis del FXI en el hígado.

2. Anticuerpos Monoclonales:
- Abelacimab: Inhibe directamente la activación de FXI.
- Osocimab: Inhibe la activación de FIX por FXIa.
- Xisomab: Bloquea la activación de FXI mediada por FXIIa, sin afectar la activación por trombina.

3. Pequeñas Moléculas:
- Milvexian y Asundexian: Moléculas pequeñas orales. Se únen reversiblemente al sitio activo e inhiben la actividad FXI.



Muchas otras moléculas se encuentran en etapas tempranas de desarrollo, principalmente en estudios de fase I y de búsqueda de dosis. Estos incluyen moléculas pequeñas adicionales, anticuerpos monoclonales, aptámeros y péptidos naturales.

Ensayos en diferentes escenarios clínicos y aplicaciones potenciales (Figura 3) (Tabla 2)

Tromboprofilaxis en Cirugía Ortopédica Mayor

Los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, como reemplazos de cadera o rodilla, presentan un riesgo elevado de desarrollar trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), con el potencial riesgo de sangrado. Los inhibidores del factor XI/XIa han demostrado reducir significativamente este riesgo en comparación con los tratamientos estándar, como las heparinas de bajo peso molecular, con una menor incidencia de eventos hemorrágicos. Se han publicado cuatro ensayos de fase II en el contexto de cirugía ortopédica mayor AXIOMATIC-TKR[12], FOXTROT[13], FXI-ASO TKA[14] y ANT-005[15], con uno en curso (NCT05203705). Se han probado varios tipos de moléculas, incluidos oligonucleótidos antisentido (FXI-ASO), anticuerpos monoclonales (abelacimab y osocimab) y moléculas pequeñas (milvexian). Todos estos estudios compararon las nuevas moléculas con enoxaparina, excepto FOXTROT, que también incluyó un brazo para apixabán. Un metaanálisis de los cuatro estudios publicados reveló resultados consistentes, mostrando una reducción significativa en la incidencia de TEV y eventos hemorrágicos clínicamente relevantes con inhibidores del factor XI[16].

Prevención de Accidentes Cerebrovasculares y Embolias Sistémicas en Fibrilación Auricular No Valvular (FANV)

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia común que aumenta significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular y embolias sistémicas. Los anticoagulantes son esenciales para la prevención de estos eventos, pero el riesgo de sangrado sigue siendo una preocupación importante. Los inhibidores del factor XI/XIa podrían ofrecer una alternativa más segura, con estudios que sugieren una reducción similar de eventos trombóticos pero con menos complicaciones hemorrágicas.

Dos ensayos de fase II que compararon la inhibición del FXI con los DOACs. En el ensayo PACIFIC-AF (NCT04218266), participaron 755 pacientes, Asundexian mostró una tolerabilidad y una eficacia favorables, con una notable reducción de más del 50% en

Tabla 1. Características farmacológicas de los Inhibidores de XI/XIa. Implicancias clínicas[6-11,25]

	Anticuerpos monoclonales	**Oligonucleótidos antisentido**	**Pequeñas moléculas**
Mecanismo de acción	Bloqueo de la activacion del FXI o de la actividad del FXIa	Degrada el ARNm y reduce la biosíntesis del FXI	Bloquea la actividad del FXIa
Adminsitración	IV o SC	SC	IV o VO
Inicio acción	Horas	Semanas	Minutos a horas
Fin acción	Semanas	Semanas	Minutos a horas
Clearence renal	No	No (parcial 6-18%)	Si (parcial 25%)
Metabolismo hepático	No	No	Si
Metabolismo	Proteólisis sistema reticuloendotelial	CYP450	N-acetilglucosaminidasa/ DNAsa II
Sustrato P-gp	No	Si	No
Implicancias clínicas	+ ↑ Compliance + Sin requerimiento de bridging + Sin eliminación renal + ↓ interacción drogas - Lenta eliminación ante sangrado o cirugía	+ ↑ Compliance + Sin eliminación renal + ↓ interacción drogas - Lenta eliminación ante sangrado o cirugía - Requiere bridging	+ Via oral + Sin requerimiento de bridging + Reversión rápida - ↓ compliance - Ajuste según clearence de creat - ↑ interacción drogas

la incidencia de eventos hemorrágicos comparado con apixabán. El segundo estudio, AZALEA-TIMI 71 (NCT04755283), con 1287 participantes, examinó dos dosis de abelacimab (150 mg y 90 mg) frente a rivaroxabán. Los resultados revelaron que la dosis más alta de abelacimab condujo a una notable reducción del 67% en el sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante y una impresionante reducción del 93% en el sangrado gastrointestinal mayor en comparación con rivaroxabán. En ambos ensayos se observaron incidencias excepcionalmente bajas de eventos hemorrágicos importantes, y en el ensayo PACIFIC-AF no se observó ninguno. Es importante señalar que los estudios publicados fueron diseñados principalmente en determinar la dosis óptima y la seguridad, y no contaban con la potencia estadística necesaria para una evaluación definitiva de los resultados de eficacia. Estos datos subrayan el potencial de estos agentes para ofrecer una protección eficaz con un menor riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes con FA.

Dos estudios randomizados controlados de fase III han reclutado pacientes en este escenario: OCEANIC-AF (NCT05643573), que tenía como objetivo aleatorizar a 18.000 pacientes y comparar asundexian 50 mg diarios con apixabán; y LIBREXIA-AF (NCT05757869), con el objetivo de reclutar a 15.500 pacientes y comparar milvexian 100 mg dos veces al día con apixabán se encuentra en curso. Inesperadamente, el Comité Independiente de Monitoreo de Datos del ensayo OCEANIC-AF recomendó su interrupción debido a menor eficacia de asundexian comparado con apixabán para la prevención del accidente cerebrovascular en FANV, representando la primera señal de alerta en este grupo de fármacos[17].

Prevención secundaria posterior a sindrome coronario agudo

Los ensayos COMPASS y ATLAS-ACS-2 demostraron reducción de eventos isquémicos y mortalidad global con la combinación de dosis bajas de rivaroxabán con aspirina a costa de mayor tasa de sangrado[18,19]. Por lo cual un esquema de tratamiento que mejore la seguridad es un punto atractivo potencial en este grupo de drogas anti FXI/Xa.

El estudio PACIFIC-AMI (NCT04304534) fue el primer ensayo de fase II que comparó la seguridad de asundexian frente a placebo en terapia antiplaquetaria dual posterior a un SCA, no observando diferencias hemorrágicas. Se aguardan resultados del ensayo clínico de fase III actualmente en curso LIBREXIA-ACS (NCT05754957) que compara milvexian en pacientes dentro de los 7 días posteriores a un SCA, y tiene como objetivo reclutar a 16.000 pacientes con un seguimiento de hasta 3 años y 6 meses.

Prevención de recurrencia de ACV no cardioembólico

Los estudios de fase II AXIOMATIC SSP (NCT03766581) y PACIFIC-STROKE (NCT04304508 evaluaron el uso de inhibidores de moléculas pequeñas del factor XIa (milvexian y asundexian, respectivamente) con terapia antiplaquetaria (simple o dual), no encontrando mayor riesgo de eventos hemorrágicos en comparación con placebo. Si bien estos estudios no fueron diseñados para establecer resultados de eficacia, los análisis post hoc sugiere la posibilidad de que la dosis más alta de asundexian (50 mg diarios) pueda ser efectiva en la prevención secundaria de eventos cerebrovasculares. Los ensayos fase III en curso, LIBREXIA-STROKE (NCT05702034) para malvexian y OCEANIC-STROKE (NCT05686070) para asundexian, tienen como objetivo evaluar la eficacia de esta estrategia para reducir los eventos isquémicos, comparandola frente a placebo además de terapia antiplaquetaria simple o dual después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o un ataque isquémico transitorio de alto riesgo.

Anticoagulación en insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada y severa o terminal (ERT)

Es conocido el aumento de riesgo trombótico y hemorrágico en los pacientes con IRC avanzada y ERT en diálisis, consiguiente necesidad de recibir tratamientos anticoagulantes, con aumento de riesgo hemorrágico.

La evidencia científica respecto de la seguridad y eficacia del tratamiento anticoagulante en la enfermedad renal crónica (ERC) es limitada, en particular en la enfermedad renal terminal (ERT).

En el escenario del tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), estudios retrospectivos y una revisión sistemtática informaron tasas más bajas de hemorragia mayor, intracraneal y gastrointestinal en los pacientes que recibieron ACOD en comparación con la warfarina, sin diferencias en

las tasas de recurrencia de ETV ni en mortalidad[20].
Un pequeño estudio unicéntrico retrospectivo, sobre 68 pacientes con ERT que recibieron apixaban para el tratamiento de la ETV, informó una tasa elevada de eventos hemorrágicos y ETV recurrentes (13.,2% y 7,4% respectivamente)[21].
En el escenario de la FA los inhibidores del factor XI/XIa representan una alternativa prometedora para la anticoagulación en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), especialmente aquellos sometidos a diálisis. Esta población enfrenta un riesgo significativamente alto de eventos isquémicos y hemorrágicos debido al estado inflamatorio crónico y defectos en el sistema de coagulación y la adhesión plaquetaria respectivamente.
Ensayos clínicos recientes, como VALKYRIE, han mostrado que el uso de rivaroxabán a dosis bajas (10 mg) reduce estos riesgos en comparación con los AVK. Sin embargo, no se ha establecido un beneficio claro[22].
Dos estudios analizaron el uso de apixaban comparando con AVK, RENAL-AF (NCT02942407) y AXADIA–AFNET 8 (NCT02933697), no evidenciando diferencias en eficacia y seguridad[23,24].
En este contexto, los inhibidores del factor XI, como milvexian, osocimab, FXI-ASO, fesomersen, xisomab 3G3 y MK-2060, destacan por su mínima o nula metabolización renal, lo que podría ser ventajoso para los pacientes con IRC en diálisis.
Estudios de fase II, como los ensayos CONVERT (NCT04523220), EMERALD (NCT03358030) y RE-THINc ESRD (NCT04534114), compararon osocimab, FXI-ASO y fesomersen con placebo, demostraron que estos inhibidores pueden reducir la actividad del factor XI sin aumentar significativamente el riesgo de sangrado. Actualmente, el ensayo de fase III LILAC-TIMI 76 (NCT05712200) está evaluando el uso de abelacimab en pacientes con fibrilación auricular (FA) y alto riesgo de sangrado, proporcionando información crucial sobre la seguridad y eficacia de estos nuevos tratamientos en una población con riesgo hemorrágico y trombótico elevado.

Pacientes con cáncer

Los pacientes con cáncer presentan riesgo elevado de TVP, FA y una mayor susceptibilidad a hemorragias graves tras el inicio de la terapia antitrombótica, principalmente en el grupo de cáncer gastrointestinal o genitourinario con tumores endoluminales sangrantes. A su vez el riesgo hemorrágico aumenta por la mayor frecuencia intervenciones quirúrgicas y procedimietos invasivos en la fase diagnóstica, como también debido a efectos secundarios a tratamientos oncológicos (mucositis, trombocitopénia).
Actualmente, se encuentran en curso tres ensayos de fase II, todos dedicados a la prevención de TEV. El ensayo ASTER (NCT05171049) está comparando abelacimab con apixabán. El estudio MAG-NOLIA (NCT05171075), compara el abelacimab con deltaparina en pacientes con cáncer genitourinario o gastrointestinal. El xisomab 3G3 se está evaluando para prevenir la trombosis asociada al catéter en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia (NCT04465760).

Otras Aplicaciones Clínicas Potenciales

Además de las indicaciones mencionadas, los inhibidores del factor XI/XIa tienen el potencial de ser utilizados en en pacientes con síndrome antifosfolipídico, insuficiencia hepática avanzada, donde las opciones anticoagulantes son limitadas y el riesgo de sangrado es alto. Asimismo, en el contexto de exposición a dispositivos externos como catéteres venosos centrales o dispositivos de asistencia ventricular, donde el riesgo de trombosis es elevado, la inhibición de la fase de contacto podría ofrecer una estrategia ajustada.
Un beneficio potencial adicional se desprende de lo observado en ensayos clínicos donde los pacientes que necesitaron intervenciones quirúrgicas bajo tratamiento anti FXI registraron baja tasa de complicaciones hemorragicas.

Desafíos y Futuras Investigaciones

Limitaciones Actuales

A pesar de su potencial, los inhibidores del factor XI/XIa enfrentan varios desafíos. La finalización prematura del estudio OCEANIC-AF subraya la necesidad de más estudios para establecer la eficacia y seguridad a largo plazo de estos agentes.
La farmacogenética también podría jugar un papel importante en la personalización de la terapia, identificando a los pacientes que podrían beneficiarse más de los inhibidores del factor XI/XIa. Un aspecto será encontrar la dosificación óptima, los intervalos interdosis. Como también, el desarrollo de biomarcadores específicos para monitorizar la actividad del

factor XI y ajustar la dosificación será esencial para optimizar el tratamiento y minimizar los riesgos.

Conclusión

Los inhibidores del factor XI/XIa representan una prometedora nueva clase de anticoagulantes que podrían revolucionar el tratamiento anticoagulante. Esta linea de desarrollo de fármacos nos hace pensar en terapias más ajustadas a la fisiopatología. Con un perfil de seguridad mejorado y una eficacia comparable a los tratamientos actuales.

Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar su lugar en la práctica clínica y determinar su impacto a largo plazo en la prevención de eventos trombóticos. La investigación continua y los ensayos clínicos en curso serán fundamentales para determinar el potencial completo de estos inhibidores y establecer nuevas guías para su uso en la medicina moderna.

Figura 3. Traducido y adaptado de[11]

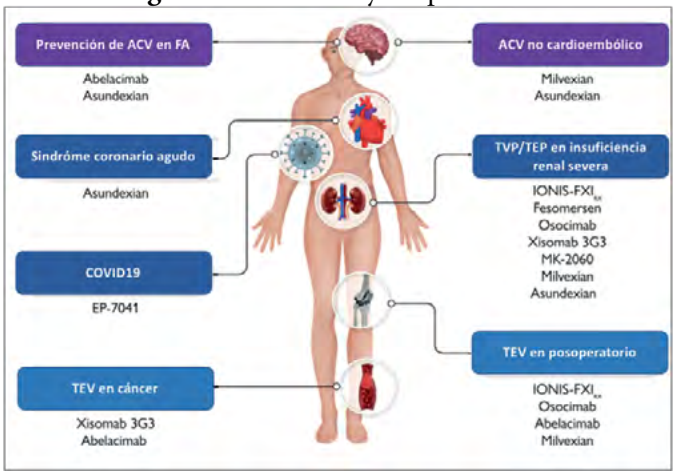


Tabla 2. Estudios fase III con inhibidores factor XI/XIa

Droga	Estudio	Indicación	Comparador	N
Abelacimab 150mg	LILAC-TIMI 76	FA no candidatos a anticoagulación oral	Placebo	1900
Abelacimab 150mg	ASTER	TEV asociada a Cáncer	Apixaban	1655
Asundexian 50mg /24hs	MAGNOLIA	TEV en cáncer Gastrointestinal y genitourinario	Deltaparina	1020
Asundexian 50mg/24hs	OCEANIC-AF*	FA	Apixaban	18000
Asundexian 50mg/24hs	OCEANIC-STROKE	Prevención secundaria de ACV	Placebo	9300
Milvexian 100mg /12hs	LIBREXIA-AF	FA	Apixaban	15500
Milvexian 100mg/12hs	LIBREXIA Stroke	Prevencion secundaria de ACV	Placebo	15000
Milvexian 100mg/12hs	LIBREXIA ACS	SCA	Placebo	16000

FA, fibrilación auricular; TEV, tromboembolismo venoso; ACV, accidende cerebrovascular isquémico; SCA, síndrome coronario agudo
*Suspendido por falta de eficacia

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. N Engl J Med. 2013;369(13):1206–14.
2. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, et al. J Am Coll Cardiol. 2023;81(1):16–30.
3. Ruff CT, Giugliano RP. 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;383:955–962.
4. Fredenburgh JC, Weitz JI. Factor XI as a Target for New Anticoagulants. Hamostaseologie. 2021 Apr;41(2):104-110. doi: 10.1055/a-1384-3715. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33860518.
5. Meijers JC, Tekelenburg WL. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. N Engl J Med 2000;342:696–701
6. Poenou G, Dumitru Dumitru T. Factor XI Inhibition for the Prevention of Venous Thromboembolism: An Update on Current Evidence and Future perspectives. Vasc Health Risk Manag. 2022;18:359-373.
7. Fredenburgh JC, Weitz JI. News at XI: moving beyond factor Xa inhibitors. J Thromb Haemost. 2023;21(7):1692-1702.
8. Muscente F, De Caterina R. The new in anticoagulation: factor XI inhibitors. Eur Heart J Suppl. 2023;25(Suppl B):B65-B68.
9. Ali AE, Becker RC. Factor XI: structure, function and therapeutic inhibition. J Thromb Thrombolysis. Published online April 16, 2024.
10. Verstraete A, Engelen MM. Reshaping Anticoagulation: Factor XI Inhibition in Thrombosis Management. Hamostaseologie. 2024;44(1):49-58
11. De Caterina R, Prisco D. Factor XI inhibitors: cardiovascular perspectives. Eur Heart J. 2023;44(4):280-292.
12. Weitz JI, Strony J. Milvexian for the prevention of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2021;385:2161–72.
13. Weitz JI, Bauersachs R. Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty the FOXTROT randomized clinical trial. JAMA. 2020;323(2):130–9.
14. Büller HR, Bethune C. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. N Engl J Med. 2015;372:232–40.
15. Verhamme P, Yi BA, Segers A. Abelacimab for prevention of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2021;385:609–17.
16. Presume J, Ferreira J. Achieving higher efficacy without compromising safety with factor XI inhibitors versus low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. Systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2022;20(12):2930–8.
17. Hughes S. Asundexian phase 3 AF study halted for lack of efficacy. Medscape. 2023. https://www. medscape.com/viewarticle/998665?-form=fpf. Accessed 5 Jan 2024.
18. Mega JL, Braunwald E. N Engl J Med. 2012;366(1):9–19.
19. Eikelboom JW, Connolly SJ. N Engl J Med. 2017;377(14): 1319–30.
20. Parker K, Hartemink J. A systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants in advanced chronic kidney disease. J Nephrol. 2022; 35:2015–33.
21. Chen J, Nguyen S. Evaluation of outcomes with apixaban use for venous thromboembolism in hospitalized patients with end-stage renal disease receiving renal replacement therapy. J Thromb Thrombolysis. 2022;54:260–7.
22. De Vriese AS, Caluwé R. Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized controlled trial. J Am Soc Nephrol. 2021 Jun 1; 32 (6):1474-1483.
23. Pokorney SD, Chertow GM. On behalf of the RENAL-AF Investigators Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled TrialCirculation. 2022; 146:1735¿1745.
24. Reinecke H, Engelbertz C. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study Circulation. 2023; 147:296¿309.
25. Ferri, N, Colombo, E. Drug–Drug Interactions of FXI Inhibitors: Clinical Relevance. Hematol. Rep. 2024, 16, 151–163. https://doi.org/10.3390/ hematolrep16010016

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Alteraciones asociadas a hiperproducción plaquetaria: síndromes mieloproliferativos y tratamiento

Disorders leading to increased platelet production: Myeloproliferative Neoplasms and their treatment

Paula Graciela Heller.

División Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas Dr. Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM), UBA-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Bs. As; Argentina.

heller.paula@lanari.uba.ar

SIMPOSIO D - PLAQUETAS AL LÍMITE

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 46-50
Octubre 2024

Palabras claves: Neoplasias Mieloproliferativas, Trombocitosis, Plaquetas.

Keywords: Myeloproliferative Neoplasms, Thrombocytosis, Platelets.

La Trombocitemia Esencial (TE) y la Mielofibrosis Primaria (MFP) en etapas tempranas constituyen Neoplasias Mieloproliferativas Phi-negativas clásicas (NMP) cuya característica saliente es la trombocitosis. El aumento de plaquetas puede observarse también en alrededor de dos tercios de los pacientes con Policitemia Verá (PV).

Biología del megacariocito en las NMP

La proliferación megacariocítica que da origen al aumento de la producción plaquetaria en las Neoplasias Mieloproliferativas es debida a diversos factores. Entre ellos, el más importante es la activación de vías de señalización río debajo de la quinasa JAK2 que llevan a la proliferación celular y resistencia a la apoptosis. La activación constitutiva de estas señales se origina en la mayoría de los casos por la mutación V617F en el gen JAK2, la cual se detecta en más del 95% de los pacientes con Policitemia Vera y alrededor de 50 a 60% en la TE y MFP. Esta alteración genética es seguida en frecuencia por mutaciones en el gen de la Calreticulina (CALR), observadas en 20 a 25% de los casos de TE y MFP y, por último, mutaciones en el receptor de Trombopoyetina MPL, evidenciadas en 1 a 3% y 5 a 10% de las TE y MFP, respectivamente[(1)]. Las mutaciones en CALR y MPL activan en forma secundaria las vías dependientes de JAK2, dado que la Calreticulina mutada interactúa con el receptor Mpl durante su tráfico intracelular hasta la membrana celular y activa este receptor y, por otra parte, la mutación en el receptor Mpl activa de manera constitutiva el mismo, fosforilando el JAK2. Los megacariocitos en la TE se distinguen de aquellos de la MFP por ser células maduras, generalmente grandes e hiperlobuladas dispuestas en forma aislada o formando acúmulos laxos. Por el contrario, los megacariocitos de la MFP suelen presentar formas bizarras, con núcleos picnóticos, de aspecto

displásico y frecuentemente se disponen en acúmulos densos. Estas características, junto con otros rasgos de la histología de la médula ósea, permiten distinguir la TE de las formas tempranas de MFP, la etapa prefibrótica, donde aún no hay fibrosis reticulínica o la misma es de bajo grado[2].

Además de la activación de vías dependientes de JAK2, otras alteraciones celulares contribuyen a la trombocitosis. Los pacientes portadores de mutaciones en CALR presentan alteraciones en la homeostasis del calcio que inducen proliferación megacariocítica, lo que constituye un mecanismo adicional subyacente al aumento en la producción plaquetaria y podría ayudar a explicar, al menos en parte, que los pacientes positivos para CALR presentan cifras de plaquetas más elevadas que los JAK2-positivos[3].

El estado de inflamación crónica constituye un mecanismo adicional que puede favorecer la mieloproliferación y la trombocitosis.

Además de la hiperplasia y aumento en la maduración de los megacariocitos observada en la TE, las mismos son capaces de producir mayor número de proplaquetas con mayor grado de complejidad en su estructura, dando lugar a la formación de un mayor número de plaquetas por megacariocito, reflejando que además del aumento en la megacariopoyesis hay un aumento en la trombopoyesis[4]. Por el contrario, en la MFP, sobre todo en etapas más avanzadas, la formación de proplaquetas tiende a disminuir, lo que probablemente contribuya, junto con otros factores, a la génesis de la trombocitopenia que se evidencia en estadíos más tardíos.

Recientemente, se ha puesto de manifiesto que la constitución genética de cada individuo puede modificar el desarrollo y la forma de presentación del fenotipo mieloproliferativo. Hay diversas variantes genéticas que determinan el recuento de plaquetas, entre otras características del hemograma, en individuos sanos. De esta manera, la existencia de un perfil poligénico asociado a recuentos de plaquetas más altos favorece la presentación como Trombocitemia Esencial vs. Policitemia Vera. Por otra parte, ciertas TE triple-negativas, sobre todo en jóvenes, están enriquecidos en estos perfiles genéticos, sugiriendo que algunas de estas entidades podrían representar una predisposición genética tendiente a la trombocitosis más que verdaderos mieloproliferativos, aunque otras son verdaderas TE, siendo difícil distinguir entre estas posibilidades[5].

Estratificación en grupos de riesgo trombótico

La frecuencia de trombosis es de alrededor del 20 a 30% en TE y PV y algo menor, alrededor del 10-20%, en MFP. Los pacientes con TE se clasifican en distintos grupos de riesgo trombótico según diversos factores. Los factores convencionales incluyen la edad mayor a 60 años y el antecedente de trombosis previa, que definen al grupo de alto riesgo trombótico. Más recientemente la escala IPSET-trombosis revisada incorpora, además de los factores convencionales mencionados, la mutación JAK2V617F, jerarquizando que la misma se asocia a un mayor riesgo trombótico que el CALR o la triple negatividad. Según estos factores, los pacientes se clasifican en 4 grupos de riesgo[6]:

- muy bajo riesgo: < 60 años, sin antecedente trombótico, JAK2-negativos.
- bajo riesgo: < 60 años, sin antecedente trombótico, JAK2-positivos.
- intermedio: > 60 años negativos para la mutación JAK2, sin antecedente trombótico.
- alto: > 60 años, positivos para la mutación JAK2 o antecedente trombótico.

Por otra parte, los factores de riesgo vascular y la presencia de leucocitosis también impactan en el riesgo trombótico y se tienen en cuenta al momento de considerar la indicación o no de citorreducción.

Indicación de citorreducción en Trombocitemia Esencial

Los pacientes pertenecientes al grupo de alto riesgo trombótico tienen indicación de citorreducción además de aspirina (excepto exista contraindicación). Respecto al grupo intermedio, si bien la edad > 60 años clásicamente se consideraba indicación precisa de tratamiento citorreductor, las guías actuales indican que, en caso de negatividad para JAK2, la misma es recomendable pero podría individualizarse según el caso, teniéndose en cuenta también la presencia o no de factores de riesgo vascular. En este grupo también se indica aspirina[2,7]. Los pacientes de bajo o muy bajo riesgo en general no requieren citorreducción y aspirina está indicada para aquellos JAK2-positivos (bajo riesgo). La indicación de aspirina en pacientes CALR+ o triple-negativos del grupo de muy bajo riesgo, es controvertida. Algunos autores recomiendan que, en ausencia de síntomas, no habría una indicación estricta de aspirina ya que en este grupo el riesgo de sangrado podría ser mayor

al beneficio en cuanto a la reducción del riesgo trombótico, que de por sí es relativamente bajo. Sin embargo, otros favorecen la indicación de aspirina, sobre todo en los CALR+[2,7,8].

Otras manifestaciones que pueden requerir tratamiento citorreductor incluyen el sangrado mayor, leucocitosis progresiva o síntomas de la microcirculación que no respondan al tratamiento antiagregante. La indicación de citorreducción en pacientes con trombocitosis extrema es controvertida, como se especifica a continuación.

Trombocitosis extrema

El umbral de plaquetas utilizado para definir la trombocitosis extrema es variable, pero la mayoría de los autores establecen un recuento plaquetario de 1000 a 1.500 x 10^9/L [2,7,9]. La frecuencia de trombocitosis extrema es alrededor del 5 a 15% en TE, siendo más común en pacientes jóvenes CALR-positivos, mientras que ocurre con menor frecuencia en PV y en forma variable en MFP, dependiendo la etapa de la enfermedad, siendo más probable en las fases tempanas. Las cifras elevadas de plaquetas se asocian a mayor riesgo hemorrágico, sobre todo en caso de uso concomitante de aspirina. Por el contrario, en ausencia de leucocitosis concomitante, el riesgo trombótico asociado a la trombocitosis extrema es menor. En cuanto a la evolución, los pacientes con TE y trombocitosis extrema, no presentan mayor riesgo de Mielofibrosis que aquellos con recuentos de plaquetas inferiores, si bien se ha postulado que podría asociarse a un mayor riesgo leucémico [9].

Los mecanismos que llevan al sangrado en la trombocitosis extrema incluyen la adsorción en la superficie plaquetaria y posterior proteólisis de los múltimeros del factor von Willebrand de alto peso molecular, lo que induce un síndrome de von Willebrand adquirido[10,11], el cual observa en el 45 a 55% de pacientes con trombocitosis extrema. Por este motivo, la recomendación de expertos especifica evitar el uso de aspirina en pacientes con cofactor de ristocetina inferior al 30% o ante sangrado[2,7]. Si bien el von Willebrand adquirido es más frecuente en casos de trombocitosis extrema, es importante resaltar que el mismo también puede desarrollarse, aunque con menor frecuencia, en pacientes con recuentos de plaquetas inferiores a este umbral, por lo que resulta de utilidad evaluar los niveles de von Willebrand en pacientes con sangrado, aún con plaquetas no tan elevadas. Además, los pacientes con TE suelen tener alteraciones en la función plaquetaria, como síndrome de pool de depósito, que contribuyen al sangrado. No existen datos en la bibliografía que evalúen si la frecuencia de alteraciones en la función plaquetaria es mayor ante recuentos de plaquetas más elevados y, al respecto, está ampliamente establecido que el estudio de agregación plaquetaria no es útil para predecir el riesgo hemorrágico. Si bien algunas guías recomiendan el tratamiento citorreductor en pacientes con TE de bajo riesgo que presentan trombocitosis extrema, la indicación del mismo es controvertida, debiendo individualizarse según el caso[2,7,9].

Se ha postulado que el alto recambio plaquetario en la TE podría resultar en una insuficiente duración del efecto inhibitorio sobre la COX-1 de la aspirina. La administración de aspirina 2 o 3 veces al día fue más efectiva para inhibir la activación plaquetaria, reflejada con los niveles séricos de tromboxano B2 en comparación con una sola dosis diaria, aunque no existen datos fehacientes de si esta estrategia redunda en un menor desarrollo de trombosis[12]. En ciertas situaciones, como pacientes de muy alto riesgo trombótico o en presencia de síntomas refractarios a la aspirina, podría ser beneficioso el régimen de 2 veces al día, aunque debe monitorearse el riesgo hemorrágico.

Tratamiento citorreductor en Trombocitemia Esencial

Hidroxiurea

La droga de primera línea y más ampliamente utilizada en TE es la hidroxiurea, que ha demostrado su eficacia en un estudio randomizado[2,7]. La misma es efectiva en prevenir el desarrollo de trombosis, si bien no disminuye sustancialmente el clon neoplásico ni evita la transformación a Mielofibrosis. Si bien existe la preocupación teórica de que la hidroxiurea podría promover la transformación leucémica, este riesgo no ha sido demostrado en estudios a largo plazo de pacientes que recibieron hidroxiurea sola seguidos por un período de más de 15 años. Por el contrario, el uso secuencial de hidroxiurea en pacientes que habían recibido previamente agentes alquilantes fue superior el asociado al uso de estas drogas solas, sugiriendo que, en este escenario, la hidroxiurea podría incrementar el riesgo de transformación leucémica. El uso actual de alquilantes en

TE es poco frecuente, utilizándose excepcionalmente el busulfan en ciertos pacientes refractarios a otros tratamientos, de modo que en la práctica actual la mayoría de los pacientes que reciben hidroxiurea no han recibido previamente alquilantes.

Interferón

En los últimos años, con el desarrollo de las formas peguiladas de mayor duración de acción, se ha jerarquizado el rol del interferón en el tratamiento de los mieloproliferativos, fundamentalmente en PV pero también en TE y fases tempranas de la MFP, sobre todo en pacientes jóvenes[13]. Induce buen control de las cifras de plaquetas aunque la tolerancia suele ser algo inferior que la de la hidroxiurea. La principal ventaja del interferón radica en su capacidad para disminuir la carga alélica del JAK2, induciendo remisión molecular completa en algunos casos. Sería menos eficaz en lograr reducciones clonales en caso de CALR. Se ha sugerido que el tratamiento a largo plazo con interferón podría modificar el curso de la enfermedad y la transformación a mielofibrosis, aunque esto no ha sido formalmente demostrado. Además del Peginterferón, que se administra semanalmente, más recientemente se ha desarrollado el Ropeginterferón, de administración quincenal. La provisión de Peginterferón se ha discontinuado actualmente en Argentina. El Ropeginterferón se encuentra aprobado por la FDA y la EMA para su uso en PV y está siendo evaluado actualmente en pacientes con TE pero no se dispone aún de Ropeginterferón en nuestro país.

Anagrelide

El anagrelide es una droga de segunda línea efectiva en reducir el recuento plaquetario y prevenir el desarrollo de trombosis. Si bien en un estudio, el anagrelide mostró ser menos eficaz que la hidroxiurea en la prevención de trombosis arterial en pacientes TE JAK2-positivos y, en combinación con aspirina, se asoció a mayor riesgo hemorrágico, estas diferencias no se constataron en otros trabajos. El anagrelide es actualmente menos utilizado ya que, además de sus efectos adversos cardiovasculares, puede promover la fibrosis medular y la transformación mielofibrótica. Si bien este efecto parece ser reversible con la discontinuación de esta droga, esto ha limitado su uso a pacientes en quienes se ha excluido cuidadosamente la Mielofibrosis en etapa prefibrótica[14].

Ruxolitinib

El Ruxolitinib puede ser una opción alternativa en pacientes con TE refractarios a hidroxiurea, aunque no ha demostrado ser superior a la mejor terapia disponible en el estudio MAJIC-ET. Existe otro ensayo en curso, RUXO-BEAT, para pacientes con TE[15].

Nuevas terapias

Bomedemstat

El bomedemstat es un inhibidor específico-1 de la enzima demetilasa de lisina, la cual modifica histonas, que se encuentra en ensayos clínicos fase 2 en TE con resultados promisorios. Modula la capacidad de renovación de la célula madre hematopoyética y su diferenciación en megacariocitos maduros. Disminuye el recuento de plaquetas y tendría el potencial de reducir la carga alélica del JAK2[15].

Terapia anti-CALR

La calreticulina mutada difiere de la proteína normal por la presencia de una secuencia C-terminal novel, con capacidad antigénica. Los anticuerpos dirigidos hacia este extremo de la proteína no presentan reacción cruzada con la proteína normal, lo que ofrece un atractivo blanco terapéutico[15]. Existen diversas estrategias en curso enfocadas a bloquear el CALR, incluyendo anticuerpos monoclonales, que han demostrado ser efectivos en modelos preclínicos, incluyendo células primarias de pacientes CALR+ y modelos murinos, y se encuentran en ensayos clínicos iniciales. Además, se han desarrollado anticuerpos biespecíficos, dirigidos hacia el CALR mutado que tienen la capacidad de activar la inmunidad celular y, finalmente células CAR-T específicas para CALR. Aún no se conoce la eficacia y seguridad de estos abordajes.

Conclusión

En los últimos años, hemos sido testigos de importantes avances en el conocimiento de la patogenia y el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos para pacientes con Neoplasias Mieloproliferativas, incrementando sustancialmente nuestro conocimiento sobre estas patologías. Sin embargo, el desarrollo de agentes que modifiquen el curso natural de la enfermedad, eviten la fibrosis y la transformación leucémica es aún un objetivo pendiente y representan nuevas metas de tratamiento para la comunidad científica para el futuro próximo.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Constantinescu SN, Vainchenker W, Levy G, Papadopoulos N. Functional Consequences of Mutations in Myeloproliferative Neoplasms. Hemasphere. 2021; 5:e578.
2. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2024; 99:697-718.
3. Di Buduo CA, Abbonante V, Marty C et al. Defective interaction of mutant calreticulin and SOCE in megakaryocytes from patients with myeloproliferative neoplasms. Blood. 2020; 135:133-144.
4. Balduini A, Badalucco S, Pugliano MT, et al. In vitro megakaryocyte differentiation and proplatelet formation in Ph-negative classical myeloproliferative neoplasms: distinct patterns in the different clinical phenotypes. PLoS One 2011; 6:e21015.
5. Guo J, Walter K, Quiros PM, et al. Inherited polygenic effects on common hematological traits influence clonal selection on JAK-2V617F and the development of myeloproliferative neoplasms. Nat Genet. 2024; 56:273-280.
6. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. Blood Cancer J. 2015; 5:e369.
7. Godfrey AL, Green AC, Harrison CN. Essential thrombocythemia: challenges in clinical practice and future prospects. Blood. 2023; 141:1943-1953.
8. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation .Haematologica. 2016;101:926-31.
9. Gangat N, Szuber N, Jadoon Y et al. 1.5 million platelet count limit at essential thrombocythemia diagnosis: correlations and relevance to vascular events. Blood Adv 2022; 6:3835-3839.
10. Jones E, Dillon B, Swan D, Thachil J. Practical management of the haemorrhagic complications of myeloproliferative neoplasms. Br J Haematol. 2022;199:313-321.
11. Lancellotti S, Dragani A, Ranalli P et al. Qualitative and quantitative modifications of von Willebrand factor in patients with essential thrombocythemia and controlled platelet count. J Thromb Haemost. 2015;13:1226-37.
12. Rocca B, Tosetto A, Petrucci G et al. Long-term pharmacodynamic and clinical effects of twice- versus once-daily low-dose aspirin in essential thrombocythemia: The ARES trial. Aspirin Regimens in EsSential thrombocythemia (ARES) Investigators. Am J Hematol. 2024;99:1462-1474.
13. Vachhani P, Mascarenhas J, Bose P et al. Interferons in the treatment of myeloproliferative neoplasms.Ther Adv Hematol. 2024;15: 20406207241229588.
14. Mela Osorio MJ, Ferrari L, Goette NP et al. Long-term follow-up of essential thrombocythemia patients treated with anagrelide: subgroup analysis according to JAK2/CALR/MPL mutational status. Eur J Haematol. 2016;96:435-42.
15. Ferrer-Marín F, Hernández-Boluda JC, Alvarez-Larrán A. Essential thrombocythaemia: A contemporary approach with new drugs on the horizon. Br J Haematol. 2024; 204:1605-1616.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Hipoproducción plaquetaria y tratamiento de la TPI

Platelet hypoproduction and ITP treatment

Carlos G. Fondevila.

Clínica Bazterrica y Universidad del Salvador. Bs. As; Argentina.

c_fondevila@hotmail.com

SIMPOSIO D - PLAQUETAS AL LÍMITE

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 51-56
Octubre 2024

Palabras claves: trombocitopenia, TPI, megacariocito.

Keywords: thrombocytopenia, ITP, megakaryocyte.

La trombocitopenia inmune o TPI se define por plaquetopenia aislada menor a 100 mil de causa (auto) inmune. En su mayoría se tratará de formas primarias no asociadas a otra patología identificable (aunque en un porcentaje la causa se hará evidente en el seguimiento). Hasta 20% serán secundarias a colagenopatías, linfoproliferativos, infecciones (virus de la hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana) o inmunodeficiencias.

La incidencia oscila entre 1,9 a 6,4 casos/100.000 personas/año en niños y 3,3 a 10 casos/100.000 personas/año en adultos. La prevalencia es más alta indicando una tendencia a cronificarse.

Históricamente la TPI se clasificaba en aguda (<6 meses) y crónica. Actualmente reconocemos TPI reciente (menos de 3 meses desde el diagnóstico), persistente (3-12 meses) y crónica (más de 12 meses). *Early ITP* o enfermedad temprana es un concepto que engloba la TPI reciente y la TPI persistente hasta los 6 meses de enfermedad. TPI refractaria es la TPI severa donde ha fallado la esplenectomía. Si el paciente aún no fue esplenectomizado (por edad, contraindicaciones o preferencias del paciente) se considera refractario a aquél no respondedor luego de 3 o más líneas. Corticodependencia implica la necesidad del uso permanente de corticoides para mantener un recuento seguro.

La fisiopatología es compleja y no completamente elucidada[1-9]. Existen factores predisponentes genéticos (polimorfismos) y ambientales (infecciones), desregulación de células presentadoras de antígenos y de citoquinas, así como estimulación de linfocitos T y B y participación de MDSCs (myeloid derived supresor cells). En 1951 el experimento de Harrington estableció el concepto tradicional de una enfermedad debida a anticuerpos y con excesiva destruc-

ción. Se demostró la presencia de (auto)anticuerpos dirigidos contra la membrana plaquetaria, en especial contra las glicoproteínas IIbIIIa, IbIX, IaIIa y VI. Las plaquetas son aclaradas de la circulación por macrófagos esplénicos por un mecanismo Fc-dependiente. Más tarde se demostró en hígado un aclaramiento Fc- independiente: plaquetas desialidadas eran captadas por el receptor Ashwell Morell así como los macrófagos capturaban plaquetas unidas a complemento. La autoinmunidad resulta en una pérdida de la inmunotolerancia por un disbalance en las poblaciones linfoides B (descenso Bregs, expansión Bmem) y T (defecto en Tregs, expansión Th1, Th17 y THF, exceso de citotoxicidad CD8+).

Este concepto fisiopatológico sentó las bases para el tratamiento con inmunosupresores, gamaglobulina y esplenectomía, los únicos disponibles durante décadas. Para el 10-20% de refractarios primarios y para los recaídos no había un tratamiento eficaz.

Investigaciones posteriores demostraron que el organismo del paciente TPI "no hace todo el esfuerzo posible" por producir más plaquetas y en 27-65% de las PAMO los megacariocitos estaban normales o aún disminuidos. Este hallazgo encontró respaldo en publicaciones que mostraron:

1. (Auto)anticuerpos unidos a las glicoproteínas plaquetarias ya presentes en el megacariocito[3]. Los niveles de TPO no alcanzan valores tan elevados como los que se encuentran en plaquetopenias centrales[4].
2. Hipermetilación del DNA del megacariocito, afectando su diferenciación y maduración y la producción plaquetaria.
3. Menor autofagia, proceso que contribuye a mantener la estabilidad e integridad celular y a retardar la apoptosis[5].

De este modo, los MGC resultaban disfuncionales, con menor ploidía nuclear y menor formación de proplaquetas así como se incrementa el porcentaje de MGC en apoptosis[6-9]. La resultante es una megacariopoyesis y una trombopoyesis defectuosa.

Hipoproducción plaquetaria y nuevos tratamientos en TPI

La medicina traslacional permitió que estos descubrimientos sobre la fisiopatología se tradujeran en tratamientos para aumentar la producción plaquetaria.

Agonistas del receptor de TPO (ARTPO)

Luego de más de 10 años en uso clínico, actualmente disponemos de 3 ARTPO aprobados para su uso en TPI: **romiplostim** (peptídico, subcutáneo, rango de dosis 1-10 ug/kg una vez por semana), **eltrombopag** (no peptídico, oral, toma alejada de alimentos y bicationes, rango de dosis 25-75 mg/d, controlar hepatograma) y **avatrombopag** (no peptídico, oral, sin limitaciones dietarias, rango de dosis 20-40 mg/d, sin hepatotoxicidad). Otros ARTPO de uso oral incluyen al hexotrombopag (sólo aprobado en China) y el lusutrombopag (no aprobado en TPI). Además de diferencias en la vía de administración, los ARTPO muestran diferencias en el sitio en que se unen a *mpl* (receptor de TPO). En presencia de anticuerpos antiplaquetarios los ARTPO han mostrado estimular la proliferación del MGC así como incrementar el número de MGC formadores de proplaquetas: la proliferación sola no es suficiente: la respuesta plaquetaria requiere que se restaure la capacidad de formar proplaquetas. Se ha observado que, en ocasiones, se forman proplaquetas con un agonista pero no con otro.

Una revisión de más de 3000 pacientes incluidos en RCTs y tratados con alguno de estos 3 agonistas versus SoC mostró una respuesta del 75%. El incremento fue rápido ya que 32% mostró respuesta al día 7[10]. La mortalidad fue 6 veces menor con ARTPO que con tratamiento estándar (Figura 1).

Algunos estudios mostraron que en TPI reciente la respuesta alcanzó 93% (*versus* 70-80% en TPI crónica).

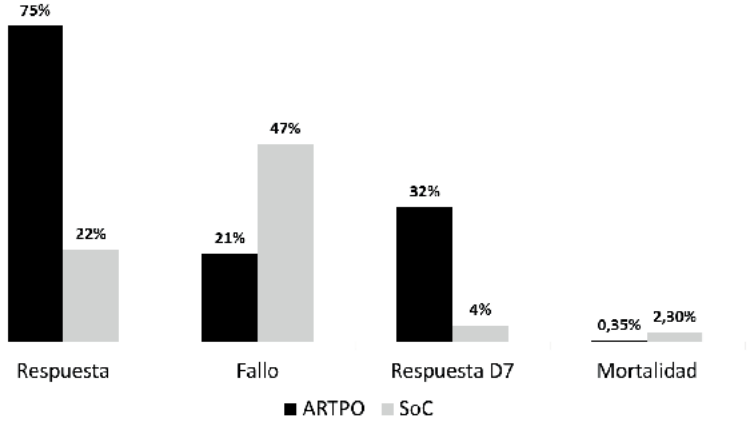
Romiplostim en dosis inicial de 3-5 ug/kg mostró respuesta en pocos días siendo una opción para aquellos casos que requieran respuesta rápida (sangrado, cirugía inminente).

En TPI secundaria la respuesta ha sido menor, cercana al 40% (y aún 13% en casos asociados a linfoproliferativos).

En relación a los efectos adversos [10], uno frecuente y común a todos los agonistas fue la cefalea en hasta 25% de los pacientes.Otros EA incluyeron trastornos GI (ELTR) y acroparestesias y mioartralgias (ROM). Hasta 11% de los tratados con eltrombopag mostraron alteraciones del hepatograma, generalmente reversibles. Un 2-5% de los que recibieron romiplostim presentaron formación de anticuerpos con pérdida de la respuesta.

Otros efectos de interés aunque infrecuentes incluyen:

Figura 1. RCTs comparando ARTPO con SoC *(standar of care)*



- **trombosis** RR1.5 *versus* TPI no tratada con agonistas. Venosa o arterial. Sin relación con el recuento plaquetario aunque sí con la presencia de edad avanzada, factores de riesgo vascular o trombofilia, en especial anticuerpos antifosfolipídicos
- **fibrosis M. ósea:** una preocupación en los estudios iniciales. El seguimiento mostró que la frecuencia de fibrosis es muy baja (RR 0.76) y en todos los casos no clonal y reversible. No justifica punciones de vigilancia excepto ante pérdida de la respuesta o aparición en el frotis de cambios sugestivos (eritroblastos, dacriocitos)
- **cataratas:** otra preocupación inicial. Estudios más recientes mostraron que un riesgo bajo (RR 0.85) y asociación con edad avanzada y el uso previo de esteroides.
- **fluctuación inexplicable de los recuentos** a pesar de mantener la misma dosis: un problema para la QoL ya que obliga a recuentos semanales con ajuste y reajuste de la dosis. En ocasiones se hace inmanejable: intentar *switch* a otro agonista. Más frecuente con ROM
- **plaquetopenia de rebote:** se produce más o menos rápidamente ante la suspensión transitoria o reducción de alguna dosis. Puede ser grave. En la readministración del ARTPO suelen requerirse dosis más altas que la previamente útil. Cuando la suspensión sea inevitable, coadministrar previamente esteroides de manera temporal para prevenir la caída del recuento.
- **refractariedad:** hasta 20% de los expuestos a ARTPO serán refractarios primarios. En estos casos, luego de 4 semanas a dosis máximas se sugiere el switch a otro ARTPO: el 50% logrará respuesta (y hasta el 90% en el caso de que avatrombopag sea el elegido como salvataje).

Si bien consideradas drogas no curativas, en los últimos años se vio que hasta el 20% de los tratados con ARTPO podrá en algún momento suspenderlos manteniendo una respuesta suficiente libre de tratamiento. En especial podrán suspender aquellos pacientes que lograron respuestas robustas (>100000, estables sin fluctuaciones y que no necesitaron *switch*). Algunos estudios mostraron que el uso en enfermedad más temprana (TPI reciente y *early ITP*) se acompañó de más posibilidades de suspender. En caso de intentarlo, se sugiere no antes de los 6 meses de uso y haciendo un *tappering* muy lento para evitar el rebote. En caso de fracaso, reiniciar ARTPO ya que la mayoría recupera la respuesta. En el futuro, ciertos estudios (Tregs, TGFβ, FcyRIIb) permitirían identificar qué paciente tratado con ARTPO podría suspender de manera segura.

ANMAT aprueba el uso de ARTPO en adultos y niños >1 año (ROM) o >6 años (ELTR) y fallo a una línea previa. AVA no está disponible. Las guías no dan preferencia de un ARTPO sobre otro. Las preferencias personales, las restricciones alimentarias, la disponibilidad de enfermería o la presencia de hepatopatía podrían tener un papel en la selección.

Los ARTPO también tienen un lugar en TPI refractaria/multirefractaria[11-13]. Si bien estos casos deberían ser tratados con alguna de las nuevas drogas (fostamatinib, avatrombopag, efgartigimod, antiBAFF), estas opciones no están disponibles en Argen-

tina. En cambio hay un lugar para la combinación de ARTPO con esteroides o con inmunosupresores (MMF o CsA), incluso en pacientes que no respondieron previamente al ARTPO solo[13].

Hipometilantes

La metilación del ADN del megacariocito compromete su capacidad de diferenciarse, madurar y producir plaquetas.

El **decitabine** es un agente hipometilante utilizado en mielodisplasias y leucemias agudas. En dosis bajas promueve la diferenciación celular y la maduración. También ha mostrado efecto sobre las MDSCs restaurando el metabolismo aerobio y la función inmunosupresora, resultando en un aumento de MDSCs en sangre, mayor tasa de consumo de O2 y de los marcadores de función mitocondrial así como un aumento en el recuento de plaquetas.

En estudios experimentales decitabine en baja dosis mostró resultados que sugieren una utilidad potencial para pacientes con TPI (Tabla 2)[14,15]. Un estudio prospectivo en pacientes con TPI refractaria mostró que dosis de 3.5 mg/m2/d x 4 días cada 4 semanas por 3 ciclos alcanzó 50% de respuesta (completa+parcial) en una media de 28 (14-70) días[16]. En 31% la respuesta se mantuvo al menos 12 meses. Siete pacientes recayeron y 7/7 respondieron al retratamiento[16]. Hay un estudio en marcha comparando dexametasona ±baja dosis de decitabine en TPI reciente.

Tabla 1. Agonistas RTPO aprobados en TPI

	Eltrombopag	**Avatrombopag**	**Romiplostim**
Vía de uso	Oral Alejado comidas y bicationes	Oral Sin limitación dietaria	Subcutáneo
Dosis usual (rango)	50 (25-75) mg 1 vez al día. Ajuste dosis de a 25 mg/d cada 2 semanas. La reducción dosis puede llegar eventualmente, a 25 mg/d 1, 2 o 3 veces por semana	20-40 mg/d 1 vez al día	3 (1-10) ug/kg 1 vez por semana. Ajuste dosis de a 1 ug/kg cada semana. La reducción en la dosis puede llegar eventualmente a 1 ug/kg cada 10 días
Tiempo hasta respuesta	1-2 semanas	1-2 semanas	7-10 días (menos con dosis inicial >4.5 ug/kg)
Efectos adversos particulares	Cefalea Molestias GI Alt. hepatograma Trombosis	Cefalea Trombosis	Cefalea Mioartralgias Fluctuación recuento Trombosis Formación anticuerpos
Ajuste de dosis	Plaquetas <50000 o >200000	Plaquetas <50000 o >200000	Plaquetas <50000 o >150000
Suspensión (transitoria o definitiva)	Alteración hepatograma Plaquetas >400000		Plaquetas >400000

Tabla 2. Efecto de las bajas dosis de decitabine sobre la megacariopoyesis y trombopoyesis en presencia de plasma TPI[14]

↑ maduración del MGC
↑ número MGC maduros poliploides
↑ liberación de plaquetas
↑ expresión de TRAIL asociado a demetilación del gen promotor
↑ Tregs
↓ Th1 y Th17
TRAIL= TNF-related apoptosis-inducing ligand

Sirolimus (rapamicina)

La autofagia es un proceso catabólico que permite eliminar proteínas del citoplasma defectuosas o envejecidas. De esta manera se retarda la apoptosis celular. Una autofagia deficiente frena la megacario/trombopoyesis y promueve la aparición de plaquetas disfuncionales[17,18]. La autofagia deficiente fue relacionada con la sobre-expresión de mTOR entre otras causas

Sirolimus es un inhibidor de mTOR que regula la proliferación T (disminuye Th2 y Th17, aumenta Tregs) y aumenta MDSCs[19]. En pacientes con TPI R/R o esteroide-dependiente, sirolimus 1-3 mg/d (target plasmático 4-15 ng/ml) mostró una ORR 85% (3m) que bajó a 70% (6m) y a 65% (12m). La RC fue del 50%. La respuesta fue relativamente rápida (20 días) y la tolerancia buena (mucositis, dislipemia, transaminasitis)[20].

En otro estudio en TPI crónica, sirolimus (6 mg D1, luego 2 mg/d) + prednisona 10-20 mg/d mostró una respuesta global de 43% similar a prednisona + ciclosporina (45%) con más respuesta sostenida (68% vs. 39%). Los efectos adversos fueron similares[21].

Conclusiones

La TPI resulta de múltiples mecanismos inmunes. Carecemos de pruebas diagnósticas con aplicación clínica que identifiquen con rapidez el mecanismo predomínante. Esto permitiría seleccionar el mejor tratamiento para cada caso.

Los tratamientos históricos estuvieron dirigidos a la autoinmunidad, reducir la producción/acción de autoanticuerpos, recuperar la homeostasis Th1/Th17/Tregs y restablecer la inmunotolerancia. Con el tratamiento convencional un 10-20% de los pacientes serán refractarios mientras que un alto porcentaje de los respondedores recaerán.

La identificación de mecanismosque resultan en hipofunción del megacariocito o de la trombopoyesis facilitó el desarrollo de nuevos tratamientos. Entre estos, el uso de ARTPO es el que ha alcanzado el mayor avance clínico. Sin embargo la mayoría de los respondedores serán dependientes y también habrá casos que no respondan (refractarios o multirefractarios).

Para estos casos, las combinaciones ARTPO+inmunosupresores, el adelantamiento del uso de agonistas a enfermedad temprana y la introducción de drogas como sirolimus y decitabine en baja dosis surgen como opciones esperanzadoras aunque se requieren estudios aleatorizados y con mayor número de pacientes.

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Petito E, Gresele P. Immune attack on megakaryocytes in immunet hrombocytopenia. Res Pract Thromb Haemost. 2024; 8:e102345
2. Jolink A-T, Nelson V, Schipperus M y col. Potential diagnostic approaches for prediction of therapeutic responses in immune thrombocytopenia. J Clin. Med 2021; 10: 3403-18.
3. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. Blood. 2004;103:1364-9
4. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y y col. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1996; 93.704-6.
5. Cao I, Cai J, Zhang S y col. Loss of autophagy leads to failure in megakaryopoiesis, megakaryocyte differentiation, and thrombopoiesis in mice. Exp Hematol 2015; 43:488-94.
6. Houwerzijl EJ, Blom NR, Van Der Want JJL y col. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2004;103:500-6.
7. Lev PR, Grodzielski M, Goette NP y col. Impaired proplatelet formation in immune thrombocytopenia: a novel mechanism contributing to decreased platelet count. Br J Haematol 2014; 165:854-64.
8. Iraqui M, Perdomo J, Yan F y col. Immune thrombocytopenia: antiplatelet autoantibodies inhibit proplatelet formation by megakaryocytes and impair platelet production in vitro. Haematologica 2015; 100:623-32
9. Grodzielski M, Di Buduo CA, Goette NPy col. Autoantibodies in immune thrombocytopenia affect the physiological interaction between megakaryocytes and bone marrow extracellular matrix proteins. Br J Haematol 2018;183:319-23.
10. Birocchi S, Podda GM, Manzoni M y col. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. Platelets 2021; 32:216-26.
11. Mingot-Castellano ME, Bastida JM, Caballero-Navarro G y col. Novel Therapies to Address Unmet Needs in ITP. Pharmaceuticals 2022; 15: 779-803.
12. Lv Y, Shi H, Liu H, Zhou L. Current therapeutic strategies and perspectives in refractory ITP: What have we learned recently? Front Immunol 2022; 13:953716. doi: 10.3389/fimmu.2022.953716
13. Mahevas M, Gerfaud-Valentin M, Moulis G y col. Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. Blood 2016; 128:1625-30.
14. Zhou H, Hou Y, Liu X y col. Low-dose decitabine promotes megakaryocyte maturation and platelet production in healthy controls and immune thrombocytopenia. Thromb Haemost 2015; 113.1021-34.
15. Han P, Hou Y, Zhao Y y col. Low-dose decitabine modulates T-cell homeostasis and restores immune tolerance in immune thrombocytopenia. Blood 2021; 138:674-88
16. Zhou H, Qin P, Liu Q y col. A prospective, multicenter study of low dose decitabine in adult patients with refractory immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2019;94:1374-81.
17. Shan N-N, Dong L-L, Zhang X-M, Liu X, Li Y. Targeting autophagy as a potential therapeutic approach for immune thrombocytopenia therapy. Crit Rev Oncol Hematol 2016; 100:11-5.
18. Sun RJ, Shan NN. Megakaryocytic dysfunction in immune thrombocytopenia is linked to autophagy. Cancer Cell Int 2019; 19:59. doi: 10.1186/s12935-019-0779-0
19. Feng Y, Xiao Y, Yan H y col. Sirolimus as rescue therapy for refractory/relapsed immune thrombocytopenia: results of a single-center, prospective, single-arm study. Front Med (Laussane) 2020; 7:110-8
20. Li H, Ji J, Du Y y col. Sirolimus is effective for primary relapsed/refractory autoinmune cytopenia: a multicenter study. Exp Hematol 2020; 89; 87-95.
21. Li J, Wang Z, Dai L y col. Effects of rapamycin combined with low dose prednisone in patients with chronic immune thrombocytopenia. Clin Dev Immunol 2013. doi: 10.1155/2013/548085.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Desórdenes de la angiogénesis y anomalías vasculares asociadas a hemorragia y trombosis. Abordaje clínico y farmacológico desde una perspectiva genético molecular y traslacional.

Angiogenesis disorders and vascular anomalies associated with haemorrhage and thrombosis. Clinical and pharmacological approach from a molecular genetics and translational perspective.

Marcelo M Serra[1,2,4,5], Julia E Udaquiola[3,4,5].

[1] Servicio de Clínica Médica.
[2] Unidad de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria
[3] Servicio de Cirugía Pediátrica.
[4] Unidad de Anomalías Vasculares.
[5] Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

marcelo.serra@hospitalitaliano.org.ar

SIMPOSIO E - HEMORRAGIA Y TROMBOSIS EN DIFERENTES SITUACIONES CLÍNICAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 57-73
Octubre 2024

Palabras claves: malformaciones vasculares, coagulopatía, Kasabach-Merritt.

Keywords: vascular malformations, coagulopathy, Kasabach-Merritt.

Resumen

Las anomalías vasculares constituyen un gran grupo de patologías de baja prevalencia que surgen como consecuencia de alteraciones en la angiogénesis. Pueden presentarse como tumores o malformaciones vasculares aisladas o formando parte de síndromes. La mayoría de ellas se producen por mutaciones somáticas en genes que regulan la expresión de componentes de la señalización de vías intracelulares involucradas en fenómenos de crecimiento, diferenciación, proliferación, apoptosis etc. Otras, se deben a mutaciones germinales en las cuales, la intervención de un segundo evento puede ser necesaria. Algunas anomalías vasculares se asocian a fenómenos trombóticos, hemorrágicos o ambos. Los mecanismos involucrados pueden ser por ruptura de vasos sanguíneos anormales, coagulopatía por consumo, fenómenos de trombosis asociados a ectasia vascular y/ o mediadores protrombóticos. El enfoque diagnóstico y terapéutico de estas patologías es complejo y requiere de un profundo conocimiento y entrenamiento de equipos interdisciplinarios en los cuales se requiere un adecuado manejo hematológico. Estos incluyen tratamientos quirúrgicos, intervencionistas y farmacológicos mayormente basados en la reutilización o reposicionamiento de fármacos y su uso traslacional.

Abstract

Vascular anomalies constitute a large group of pathologies of low prevalence that arise as a consequence of alterations in angiogenesis. They can occur as isolated tumors or vascular malformations or as part of syndromes. Most of them are caused by somatic mutations in genes that regulate the expression of signaling components of intracellular pathways involved in growth, differentiation, proliferation, apoptosis etc. Others are due to germline mutations in which the intervention of a second hit may be necessary. Some vascular anomalies are associated with

thrombotic or hemorrhagic phenomena, or both. The mechanisms involved may be abnormal vessel rupture, consumption coagulopathy, thrombotic phenomena associated with vascular ectasia and/or prothrombotic mediators. The diagnostic and therapeutic approach to these pathologies is complex and requires in-depth knowledge and training of interdisciplinary teams in which adequate hematological management is required. These include surgical, interventional and pharmacological treatments mostly based on repurposing drugs and translational use.

Principales abreviaturas

AV	Anomalías vasculares
HHT	(del inglés) Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia
CM-AVM	(del inglés) Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation
CCM	(del inglés) Cerebral Cavernous Malformation
PTEN	*(del inglés) Tyrosine Phosphatase*
TGF-β	*(del inglés) Transforming growth factor-beta*
BMP	*(del inglés) Bone morphogenetic protein*
VEGF	*(del inglés) Vascular endothelial growth factor*
PI3K	*(del inglés) Phosphatidylinositol-3-kinase*
ANGPT2	*(del inglés) Angiopoietin 2*
EPHB4	*(del inglés) Ephrin Receptor B4*
GNAQ	*(del inglés) G protein subunit alpha Q*
SMAD	*(del inglés) Small-mothers against decapentaplegic drosophila*
AKT	*(del inglés) AKT serine-threonine protein kinase family*
mTOR	*(del inglés) mammalian target of rapamycin*
RAS	*(del inglés) rat sarcoma*
RASA-1	*(del inglés) RAS p21 protein activator 1*
BRAF	*(del inglés) B raf proto oncogene*
MEK	*(del inglés) mitogen activated protein kinase*
ERK	*(del inglés) extracellular signal-regulated kinase*
TIE2	*(del inglés) angiopoietin-1 receptor*
CLOVES	*(del inglés) Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, Epidermal Nevi, Scoliosis/Skeletal and Spinal Syndrome*
CLAPO	*(del inglés) lower lip + face and neck LM + asymmetry and partial/generalized overgrowth*
FVW	*factor de von Willebrand*
HEK	*hemangioendotelioma kaposiforme*
RICH	*(del inglés) Rapidly Involuting Congenital Hemangioma*
KLA	*(del inglés) Kaposiform Linfangiomatosis*
LMT	*Linfangioendoteliomatosis multifocal con trombocitopenia*
GDF 2	*(del inglés) Growth differentiation factor 2*
BOECs	*(del inglés) Blood Outgrowth Endothelial cells*
FGF	*(del inglés) Fibroblast Growth Factor*
PDGF	*(del inglés) Platelet derived-growth factor*
ENG	*(del inglés) Endoglin*
ALK-1	*(del inglés) Activin like kinase-1*

Introducción

Las anomalías vasculares (AV) son definibles como malformaciones y tumores de los vasos sanguíneos y linfáticos que surgen como consecuencia de alteraciones de la vasculogénesis y/o angiogénesis.

La angiogénesis es un proceso complejo y altamente regulado que comprende las fases del desarrollo vascular y su homeostasis[1]. Debe ser diferenciado del concepto de vasculogénesis el cual se asocia al desarrollo de los vasos sanguíneos primitivos como un proceso de diferenciación celular en el saco vitelino. La angiogénesis puede ser ramificante, cuando se generan vasos como resultado de la expansión de un plexo vascular primitivo o no ramificante no germinativa, cuando se produce por procesos de escisión y fusión de vasos preexistentes acorde a necesidades biológicas locales. La angiogénesis es guiada y regulada por múltiples estímulos y factores pro-angiogénicos o anti-angiogénicos. Ejemplos de los primeros, son aquellos que intervienen en el crecimiento, la reparación de heridas, el ciclo sexual femenino y la angiogénesis asociada a tumores. Los defectos en la angiogénesis normalmente surgen como consecuencia de mutaciones genéticas germinales o somáticas en las cuales se ve incrementada o disminuida la funcionalidad de una proteína que actúa en algún sitio de la regulación de la misma. Algunas patologías se generan por ganancia de la función e incremento de la señalización intracelular mientras que otras por la reducción de la función y reducción de la señalización[2]. Una minoría de las AV se producen por mutaciones germinales como la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT), la CM-AVM *(capillary malformation-arteriovenous malformation)*, CCM *(cerebral cavernous*

malformation) y *PTEN-Hamartoma tumor syndrome*. La mayoría se producen por mutaciones somáticas por lo cual el diagnóstico genético molecular se debe buscar en el tejido afectado. Un segundo evento o *second hit* sobre el tejido puede ser necesario para el desarrollo de la enfermedad en ciertas AV[3].

La regulación de la angiogénesis involucra a múltiples ligandos y vías de señalización, siendo las principales: TGFβ/BMP9/BMP10, VEGF, ANGPT2, EPHB4 *(Ephrin Receptor B4)*, GNAQ como receptores o co-receptores de transmembrana en células endoteliales[4,6,7]. A nivel intracelular, las principales vías de señalización involucradas son las vinculadas a SMADs; PTEN; PIK3CA/AKT/mTOR; RAS/BRAF/MEK1/ERK (Figura 1). Las patologías que se producen mayormente por alteraciones en la señalización de la vía de PIK3CA son conocidas como "Pikopatías" mientras que las que lo hacen predominantemente por vía de señalización de RAS se las conoce como "Rasopatías"[2,4]. Estas vías de señalización, están implicadas en procesos de proliferación celular, inhibición de la apoptosis, diferenciación, migración, crecimiento, etc. Estos fenómenos son similares y compartidos con la biología de muchos tumores[8].

Las AV pueden clasificarse en: tumores vasculares (benignos, borderline y malignos) y malformaciones vasculares (de bajo flujo, alto flujo y de vasos específicos) o bien por su origen en arteriales, venosas, linfáticas o combinaciones de ellas. Esta clasificación ha sido establecida y se encuentra en permanente actualización por la ISSVA (International Society for Study of Vascular Anomalies) www.issva.org/classification[9]. En la tabla 1 se muestra una clasificación simplificada orientada a los propósitos de éste artículo.

Las AV producen un amplio espectro de manifestaciones clínicas que están ligadas al tipo de malformación (arterial, venosa, linfática combinadas etc), su localización y estructura anatómica u órgano involucrados y las consecuencias funcionales propias que puedan surgir. Los síntomas más frecuentes

Figura 1. Esquema de las principales vías de señalización involucradas en los desórdenes de la angiogénesis. Con asterisco azul se marcan las vías en las cuales se ve reducida la señalización/expresión génica y con asterisco rojo aquellas en las que se incrementa la señalización. Los nombres de los genes se destacan en color verde. Se esquematiza la vía de TGFβ/BMP especialmente involucrada en la HHT y sus respectivos componentes, la vía de angiopoyetina (TIE2/ANGPT), VEGF y EPHB4 (RASA1), estas últimas involucradas en CM-AVM. La hiperactivación de PI3K y RAS debido a diferentes mutaciones en sus componentes así como también la hipofunción de la vía de señalización de RASA1, SMAD1/5/8 y 4 y PTEN como reguladores, conducen a un incremento de los mecanismos celulares que, en las células endoteliales llevan a la generación de malformaciones vasculares y tumores vasculares. Las AV que presentan hiperfunción de las vías de PI3K y RAS, originan las Pikopatías y Rasopatías respectivamente. Se mencionan algunos fármacos que inhiben distintos componentes de cada vía, los cuales son actualmente drogas de uso off-label o de uso compasivo para el manejo de muchas anomalías vasculares. *Imágen de autor, realizada con Biorender.*

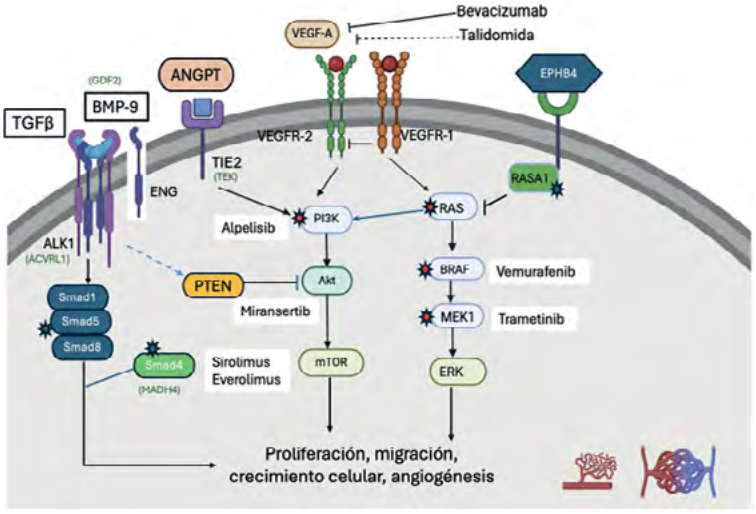


Tabla 1. Clasificación simplificada de anomalías vasculares. Se muestra clasificación orientada a las principales anomalías vasculares que se asocian a trastornos hematológicos. Tomado y adaptado de *Crary S. T. Research and Practice in Thrombosis and Hemostasis, March 2024*[11].

Tumores Vasculares	Malformaciones vasculares		
	Bajo Flujo	**Alto Flujo**	**Otras**
Hemangioendotelioma Kaposiforme	Malformaciones capilares	Malformaciones arteriovenosas	Linfangiomatosis multifocal con trombocitopenia
Angioma en Penacho	Malformaciones venosas	Fístulas arteriovenosas	
Hemangioma infantil	Malformaciones Linfáticas • Macro y microquísticas • Generalizadas • Linfangiomatosis Kaposiforme		
Hemangioma congénito rápidamente involutivo (RICH)	Malformaciones combinadas • MCV • MLV • MLC • MLV		
Hemangioma congénito no involutivo (NICH)			

son: deformidad (vital a estética), dolor, pérdida de la funcionalidad, hemorragias locales o sistémicas, trombosis, coagulopatías sistémicas y fenómenos hemodinámicos[10].

Ciertas anomalías vasculares se asocian a trastornos de la coagulación por diferentes mecanismos, dando lugar a la aparición de trombosis y coagulopatía localizada o coagulopatía sistémica. Las primeras pueden aparecer principalmente en las malformaciones vasculares de bajo flujo mientras que la coagulopatía sistémica es el fenómeno de Kasabach-Merritt, limitado al hemangioendotelioma kaposiforme y el angioma en penacho. El reconocimiento de estas entidades facilita la implementación de medidas preventivas y terapéuticas.

1.Anomalías Vasculares asociadas a coagulopatías.

1.1 Malformaciones Vasculares de bajo flujo: trombosis venosa y coagulación intravascular localizada.

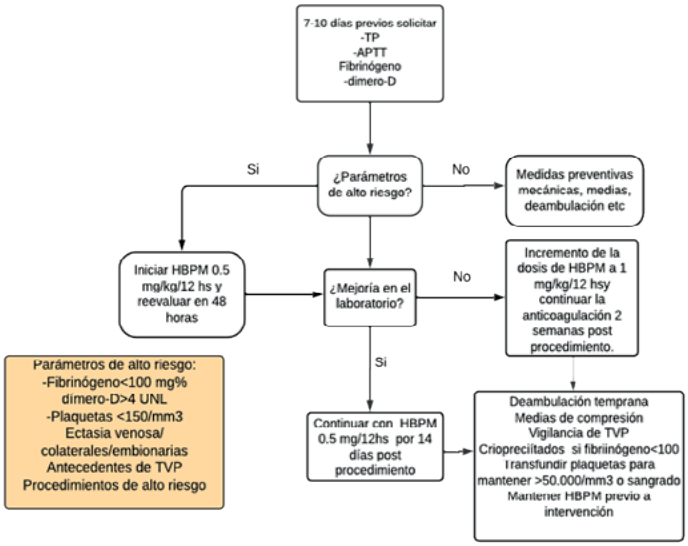
Las malformaciones vasculares de bajo flujo pueden ser capilares, linfáticas, venosas o combinaciones de éstas. Pueden presentarse como entidades aisladas como por ejemplo mutaciones en TEK (codificante para el receptor TIE2 de ANGPT1) o sindrómicas como el síndrome de Klippel Trenaunay (malformaciones capilares + malformaciones venosas + malformaciones linfáticas con sobrecrecimiento de partes blandas y esqueléticas) y otros síndromes del espectro PROS por mutaciones en PIK3CA (PIK3CA related overgrowth syndrome) el síndrome CLOVES (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, Epidermal Nevi, Scoliosis/Skeletal and Spinal Syndrome) , el síndrome CLAPO (lower lip + face and neck LM + asymmetry and partial/generalized overgrowth) o el síndrome Proteus por mutaciones en AKT (malformaciones capilares, malformaciones venosas con o sin malformaciones linfáticas + crecimiento somático asimétrico)(Figura 2). La severidad de presentación de estas entidades es variable pudiendo ser leves o provocar serias limitaciones corporales y fisiológicas. Las malformaciones venosas asociadas o malformaciones linfáticas y/o capilares tienen riesgo de desarrollar complicaciones hematológicas. Pueden observarse grados variables de trombocitopenia, hipofibrinogenemia o elevación del dímero-D. La insuficiencia venosa junto a la incompetencia de las valvas venosas de los vasos displásicos y embrionarios facilitan la activación de las plaquetas, el consumo de factores de coagulación y fibrina y, consecuente trombosis con o sin tromboembolismo. La formación

de flebolitos es muy común y frecuentemente se observan dolor, impotencia funcional y cambios anatómicos desfavorables[11]. La sumatoria de otras condiciones clínicas que favorecen la trombosis como la inmovilidad, traumatismos etc. facilitan la trombosis en esta población. Otra alteración de la hemostasia que puede presentarse en dos tercios de los pacientes con malformaciones vasculares de bajo flujo es la coagulación intravascular localizada. Aquí se produce un incremento del dímero-D en forma aislada o con distintos grados hipofibrinogenemia, prolongación del tiempo de protrombina y APTT y plaquetopenia asociados o no a caída del FVIII y FVW. En el 10 % de los casos la coagulopatía puede ser severa con riesgos de hemorragia. Estas formas se suelen observar en grandes malformaciones o luego de procedimientos terapéuticos derivando en coagulación intravascular diseminada[12,13]. Las formas sindrómicas como las del espectro PROS pueden presentar trombosis superficiales hasta en el 90%, y trombosis profunda hasta en el 12% con una mortalidad asociada a eventos trombóticos en el 20-50% de los casos[14]. Algunos factores de riesgo anatómicos han sido descritos en el síndrome de Klippel-Trenaunay para el desarrollo de trombosis venosa profunda (venas laterales marginales, tortuosidad venosa e insuficiencia valvular). La remoción o embolización transcateter de las mismas podría resultar útil en su prevención[15]. La existencia de canales venosos comunicantes entre sistema venoso profundo y superficial, la elevación del dímero-D>500 mg/ml, presencia de flebolitos y extensas áreas de afección vascular han sido asociados a alto riesgo de enfermedad tromboembólica[15,16]. La realización de procedimientos terapéuticos en pacientes con malformaciones venosas de bajo flujo tales como escleroterapia, embolización con agentes de contacto y procedimientos quirúrgicos, embarazo y postración, pueden desencadenar eventos tromboembólicos[13]. Debido a esto, los procedimientos a realizarse en pacientes con riesgo elevado deben ser previamente evaluados y adecuadamente seguidos en centros asistenciales familiarizados o referentes en AV. Algunos algoritmos y recomendaciones han sido elaborados por distintas sociedades (Figura 3). Se recomienda la realización de un laboratorio diagnóstico al menos diez días previos a la realización de cualquier procedimiento invasivo que incluya determinaciones de la coagulación (TP-APTT, recuento plaquetario, dímero-D, fibrinógeno). El inicio de la anticoagulación, preferentemente con heparina de bajo peso molecular 0.5 mg/kg/ dos veces al día, acorde a los resultados y su monitoreo previo a la realización de los procedimientos de alto riesgo son fundamentales. Puede ser necesario mantener la anticoagulación algún tiempo en el postoperatorio aunque también podría empeorar la coagulopatía e incrementar el riesgo de hemorragia. La anticoagulación también tiene lugar para mejorar el dolor en pacientes con malformaciones vasculares

Figura 2. Pacientes con asimetría de miembros, malformación capilar y malformación linfática microquística. A (izquierda)- afectación unilateral (Klippel Trenaunay). B (derecha)- bilateral, nevus epidermi en miembro inferior derecho y sobrecrecimiento de partes blandas del pie izquierdo (CLOVES).



Figura 3. Algoritmo propuesto para el manejo de la trombosis venosa en pacientes con malformaciones vasculares de bajo flujo y coagulación intravascular localizada previo y luego la realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos de riesgo. Tomado y adaptado de *Crary S. T. Research and Practice in Thrombosis and Hemostasis*, March 2024.[11]



de bajo flujo. Si bien el dolor suele ser multifactorial (artropatías por sobrecrecimiento de un miembro o lesiones vasculares intraarticulares (artropatía pseudohemofilica), ulceraciones, distensión cutánea, flebitis superficial, flebolitos, infecciones cutáneas etc. La anticoagulación es una medida para paliar el dolor asociado a los flebolitos, golfos venosos y otros síntomas congestivos. Las estrategias deben ser combinadas incluyendo medias de compresión adecuadas, analgésicos y procedimientos endovasculares tales como la escleroterapia, láser endovascular, tratamientos quirúrgicos, etc. La heparina de bajo peso molecular está indicada en casos de dolor asociado a incremento del dímero-D, eventos trombóticos y prevención primaria cuando se encuentra el fibrinógeno descendido[17]. Un estudio reciente evaluó la seguridad y efectividad de los anticoagulantes directos orales (DOACs) en esta población. El 85% de los mismos reportaron mejoría del dolor y reducciones del dímero-D; el 37% presentaron sangrados menores[17]. Finalmente, el tratamiento con sirolimus cuya indicación está cada vez más extendida, ha mostrado mejoría clínica y sintomática en hasta el 85% de los pacientes con malformaciones vasculares de bajo flujo[18].

1.2. Anomalías Vasculares asociadas a coagulopatía sistémica: fenómeno de Kasabach-Merritt.

El hemangioendotelioma Kaposiforme (HEK) es un tumor vascular benigno desde su histología, pero con alta morbimortalidad por su comportamiento, por esta razón se encuentra en el grupo de tumores vasculares bordeline o localmente agresivos[19]. Fue originalmente descrito en 1993. Se asocia con el fenómeno de Kasabach-Merritt (K-M), donde radica el riesgo de esta lesión. Es un tumor raro, generalmente solitario, sólido e infiltrante. Se presenta en forma congénita y en la primera infancia, aunque también existen casos de edades más avanzadas, el 50% se presenta antes de los 5 años de edad. El HEK se localiza frecuentemente en piel y partes blandas, pero también pueden encontrarse en profundidad, sin un componente superficial. Tiene predilección por el tronco, las extremidades y el retroperitoneo, puede ocurrir en cabeza y cuello. Al examen físico, se trata de una lesión de bordes mal definidos, rojo violácea e indurada. Si bien frecuentemente compromete la piel, se caracteriza por extenderse e invadir los planos profundos, llegando incluso a infiltrar el hueso. Sospechado el diagnóstico, las imágenes por resonancia magnética contrastada muestran una lesión vascular infiltrativa, que no respeta planos, con edema y bordes mal definidos. Es hipo/isointensa en T1, con engrosamiento de los tejidos blandos, e hiperintensa en T2, realza con contraste y presenta vasos ectásicos de alto flujo (Figura 4). Cuando persiste la sospecha diagnóstica, y las imágenes no son suficientes, se puede realizar una biopsia del tumor.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que este procedimiento puede desencadenar o empeorar el fenómeno de K-M.

El *angioma tufted* o (AT) o angioma en penacho es un tumor vascular benigno raro que ocurre principalmente durante la infancia. Se presenta como una lesión pequeña (2-5 cm) y en general solitaria, se localiza frecuentemente en cuello, hombros y en la región torácica superior. Su crecimiento es lento, apareciendo típicamente antes de los 5 años. Puede asociarse con hipertricosis e hiperhidrosis local[20], y causar dolor. El AT puede llegar a desarrollar el fenómeno de K-M, por lo cual muchos postulan que tanto en HEK como el AT son el espectro de una misma lesión[21].

Fenómeno de Kasabach-Merritt (K-M)

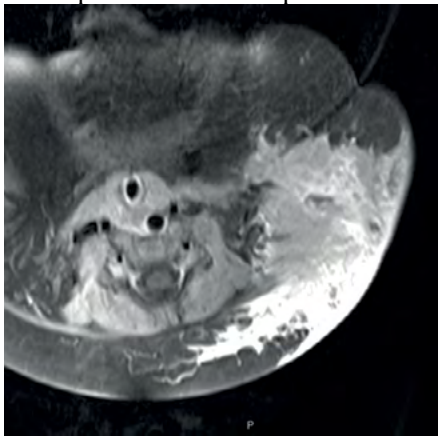
El fenómeno de K-M es una complicación potencialmente mortal que se caracteriza por una trombocitopenia profunda, provocada por atrapamiento de las plaquetas dentro del tumor, y coagulopatía por consumo. El mecanismo propuesto, es la adhesión y activación plaquetaria en los vasos del tumor, con activación de la cascada de la coagulación y el consecuente consumo de plaquetas y factores de coagulación[13]. Se presenta con hipofibrinogenemia y elevación del dímero-D y productos de degradación del fibrinógeno, a veces con anemia hemolítica microangiopática y por secuestro intratumoral de glóbulos rojos[21,22]. La trombocitopenia es marcada, con valores que oscilan entre 3.000 a 60.000/mm^3, y los niveles de fibrinógeno se encuentran por debajo de 100 mg/dl. La coagulopatía, por otro lado, es en general más marcada en las malformaciones venosas. Se debe realizar un laboratorio completo en busca de estas alteraciones en todos los pacientes con sospecha de HEK, ya que la detección y tratamiento precoz en esta patología es primordial.

El HEK con fenómeno de K-M tiene una alta mortalidad relacionada al sangrado sistémico que provoca la plaquetopenia, especialmente cerebral y pulmonar. Los tumores que comprometen las vísceras, retroperitoneo, cuello y mediastino se asocian con una alta mortalidad[21]. La tasa de mortalidad asociada es del 20 al 30%, y este fenómeno ocurre en el 70% de los pacientes con HEK aproximadamente y en un 10-20% de los AT[13].

Cuando se produce el K-M, la lesión aumenta de tamaño, cambia su coloración y se vuelve dolorosa y tensa (Figura 5) El tamaño del tumor (> 5-8 cm) y las localizaciones retroperitoneal y mediastinal se asocian a un mayor riesgo de desarrollar este fenómeno[22], así como la presentación en el período neonatal y la infiltración de planos profundos. La transfusión de plaquetas en estos pacientes está contraindicada, ya que empeora el cuadro clínico por el atrapamiento plaquetario a nivel del endotelio tumoral, aumentando el tamaño de la lesión y el dolor. Los únicos tumores vasculares que pueden presentar el fenómeno de K-M son el HEK y AT. Hay que tener la precaución de no confundir una alteración en la coagulación, como pueden presentar algunas MV extensas, o la trombocitopenia moderada de algunos RICH con este fenómeno.

El HEK puede disminuir de tamaño con el tiempo, aunque la regresión completa es infrecuente. Si bien la exéresis quirúrgica puede ser curativa, la resección completa no suele ser factible dado el tamaño, la extensión e infiltración del tumor. La resección parcial provoca recurrencia y puede desencadenar

Figura 4. Resonancia magnética, corte axial. Lesión hiperintensa con bordes mal definidos que infiltra planos en profundidad compatible con HEK.



el fenómeno de K-M empeorando el cuadro. El rol de la embolización es como medida temporaria, está limitado a minimizar el sangrado durante la biopsia, o en casos de K-M que no responden al tratamiento médico con sangrado activo.

El tratamiento farmacológico del HEK es el *gold estándar* siendo el sirolimus la droga de elección. Si bien la vincristina tiene buena respuesta, requiere la colocación de un catéter implantable y la internación semanal para la infusión de la medicación. El sirolimus en cambio se indica vía oral, y mostró tener una respuesta más rápida para revertir el fenómeno de K-M[23]. No está establecida la duración del tratamiento, dependerá de la involución del tumor constatada mediante el examen físico y resonancia para evaluar el componente profundo. El tiempo promedio es de 12-14 meses (Figura 5).

Durante el episodio agudo de K-M, se recomienda utilizar prednisolona 2mg/kg vía oral o metilprednisolona 1.6mg/kg intravenosa. La única indicación para la transfusión de plaquetas es el sangrado activo o previo a la toma de biopsia/cirugía. Se recomienda la administración de plasma o crioprecipitados cuando hay además hipofibrinogenemia, especialmente en presencia de sangrado[22].

1.3 Linfangiomatosis Kaposiforme

La Linfangiomatosis Kaposiforme (KLA) es una anomalía linfática muy poco frecuente, que si bien se encuentra en el grupo de malformaciones linfáticas en la clasificación de la ISSVA, tiene características particulares de malformación y tumor vascular, con una elevada morbimortalidad. La sobrevida a 5 años es del 51%[24]. Se presenta con lesiones óseas líticas múltiples no contiguas con preservación de la cortical ósea, principalmente en los cuerpos vertebrales. Se acompaña de compromiso torácico extenso, quilotórax, derrame pericárdico, enfermedad mediastinal, engrosamiento peribroncovascular e interlobar pulmonar. También puede haber quistes esplénicos. La presentación clínica suele ser de una enfermedad severa y comúnmente progresiva. El derrame pleural y pericárdico es frecuente y puede ser hemorrágico cuando se produce en el marco de las alteraciones coagulopaticas. Esto lo diferencia de los trastornos linfáticos centrales, donde predominan las efusiones quilosas sin alteraciones hematológicas.

Las alteraciones hematológicas que se asocian al KLA son la trombocitopenia moderada, hipofibrinogenemia severa y hemorragia. La patogenia de esta coagulopatía podría ser similar a la descrita en el fenómeno de K-M, con atrapamiento plaquetario. Por esta razón, el manejo es similar al del HEK[13], muchas veces acompañado del tratamiento percutáneo y embolización del conducto torácico.

1.4 Linfangioendoteliomatosis multifocal con trombocitopenia - Angiomatosis cutaneovisceral con trombocitopenia

La Linfangioendoteliomatosis multifocal con trombocitopenia (LMT), también llamada Angiomatosis cutaneovisceral con trombocitopenia, es una entidad recientemente descrita y se caracteriza por proliferaciones múltiples de endotelio linfático con un grado variable de trombocitopenia. Son lesiones congénitas y progresivas, en piel y aparato digestivo, principalmente, con coagulopatía asociada[25]. Se presenta en forma congénita, como multiples lesiones maculo-papulosas cutaneas vasculares,

Figura 5. De izquierda a derecha: paciente con HEK en región cervical posterior, de presentación neonatal. Tumor con fenómeno de K-M, aumento del tamaño y tensión del mismo. Durante tratamiento con sirolimus se observa una marcada disminución del tumor.



reondeadas de color rojo amarronado, que pueden variar en tamaño sin superar los 5 cm. El compromiso puede extenderse al tracto gastrointestinal, pulmón, musculoesqueletico y SNC entre los más frecuentemente descritos[26]. Al igual que las entidades descritas anteriormente, la complicación de esta enfermedad radica en el riesgo de sangrado de las lesiones, principalmente del SNC o digestivo. La coagulopatía se produce también por atrapamiento plaquetario intralesional, con trombocitopenia y episodios de hemorragia digestiva severa de difícil manejo[27]. El recuento de plaquetas se encuentra en general entre 50.000-100.00, aunque pueden disminuir con la exacerbación de la enfermedad. Por el contrario, el TP, APTT, dímero-D y fibrinógeno en general presentan valores normales[13].

Entre los diagnósticos diferenciales, se encuentran el Síndrome de *Blue Rubber Bleb* (síndrome de Bean) y la HHT. Dada la baja frecuencia de la enfermedad y su reciente descripción, el tratamiento no está estandarizado. Es importante mantener un valor adecuado de plaquetas para prevenir el sangrado cerebral, principalmente en lactantes, y también se aconseja previo a la toma de biopsia en caso de ser necesario. Recientes publicaciones reportan el uso de sirolimus con buena respuesta siendo recomendado como la primera línea de tratamiento[27].

2. Malformaciones vasculares asociadas a hemorragia y manejo.

2.1 Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (Síndrome de Rendu Osler Weber).

La Telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) es una displasia vascular autosómica dominante que afecta a 1/3500-8000 individuos en todo el mundo[28,29,30]. Representa el segundo trastorno hemorrágico congénito más frecuente después de la enfermedad de von Willebrand. Se caracteriza por la presencia de telangiectasias cutaneomucosas localizadas más frecuentemente en labios, cavidad oral, rostro, dedos, orejas y malformaciones arteriovenosas en órganos como sistema nervioso central, pulmones, hígado y tubo digestivo. Es causada principalmente por mutaciones en genes que codifican para componentes de la vía de señalización de TGF-β/BMP 9-10[3]. Dichos genes son ENG (Endoglina) cuya mutación origina la HHT tipo 1, ACVRL1(Activina quinasa like 1) originando la HHT tipo

Tabla 2. Resumen de desórdenes hematológicos asociados a las principales anomalías vasculares. Modificado de Issva clasification 2018 (https://www.issva.org/classification)

Tipo de Anomalía Vascular	Desorden hematológico posible
Hemangioendotelioma Kaposiforme Hemangioma en Penacho	Fenómeno de Kasabach-Merritt (elevación del Dímero-D, coagulopatía por consumo, hipofibrinogenemia, trombocitopenia)
Linfangiomatosis Kaposiforme	Trombocitopenia leve a moderada con o sin hipofibrinogenemia y elevación del dímero-D.
Malformaciones venosas/ malformaciones veno-linfáticas	Coagulopatía intravascular localizada crónica con trombocitopenia variable e hipofibrinogenemia.
Malformaciones linfáticas	Coagulopatía intravascular localizada crónica con trombocitopenia variable.
Linfangioendoteliomatosis multifocal con trombocitopenia. Angiomatosis cutánea visceral con trombocitopenia.	Trombocitopenia variable con posible hemorragia pulmonar y digestiva
RICH (Rapid Involuting Congenital Hemangioma)	Plaquetopenia variable y transitoria con o sin coagulopatía por consumo.
Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT)	Hemorragia nasal y/o digestiva, aumento del riesgo de trombosis venosa. Hemorragia pulmonar y del SNC por ruptura de malformaciones arteriovenosas.
Malformaciones capilares con malformaciones arteriovenosas CM-AVM *(Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation).*	Sangrado cutáneo mucoso (especialmente tipo 2). Sangrado del SNC por ruptura de malformaciones arteriovenosas.
Angiodisplasias asociadas a alteraciones del Factor de von Willebrand.	Sangrado nasal y/o digestivo.

2, (MADH4) SMAD4 dando lugar a HHT asociada a Poliposis Juvenil y GDF 2 (BMP9) conduciendo a un síndrome tipo HHT[31]. La haploinsuficiencia de estos componentes, conducen a una reducción de la señalización y al desarrollo de las malformaciones vasculares caracterizadas por reducción de la red capilar y conexiones arteriovenosas[32,33]. El diagnóstico puede establecerse mediante los criterios de Curaçao y/o diagnóstico genético-molecular[34,37].

Clínicamente se expresa con sangrados por la ruptura de telangiectasias especialmente nasales y digestivas (Figura 6). Los sangrados nasales se producen típicamente de forma espontánea y recurrente pudiendo ser leves o amenazar la vida y/o afectar severamente su calidad[38]. La anemia ferropénica es consecuencia de uno o ambos sangrados (nasal y/o digestivo) encontrándose hasta en el 50% de los casos. Las malformaciones vasculares producen diferentes manifestaciones acordes al órgano afectado. Las del SNC pueden romperse y sangrar, mientras que las pulmonares generan shunt de derecha a izquierda (fístulas arteriovenosas) dando lugar a la aparición de accidentes cerebrovasculares isquémicos, abscesos cerebrales, hipoxemia, migraña y ocasionalmente sangrado pulmonar[39,41] (Figura 7). Finalmente, las hepáticas según el cortocircuito

Figura 6. Visión rinoscópica endonasal en paciente con HHT. Se visualiza mucosa con múltiples telangiectasias.

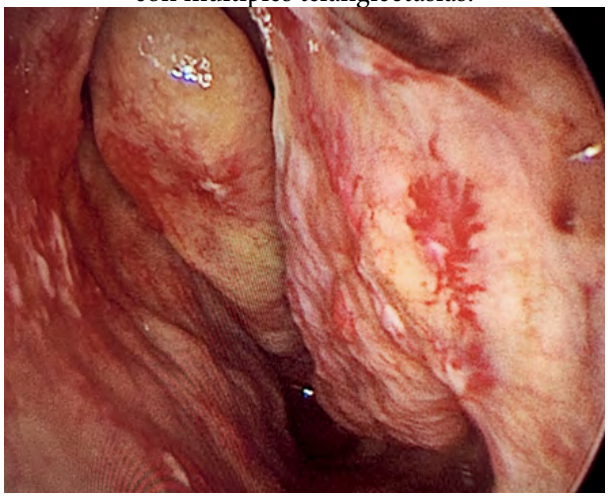
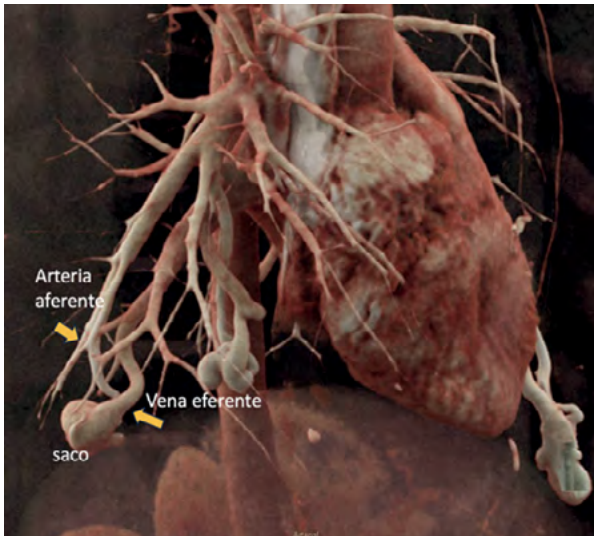


Figura 7. Angiotomografía con reconstrucción 3D de paciente con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria tipo 1 en la cual se observan 3 fístulas arteriovenosas y sus componentes aferencia arterial, saco y eferencia venosa.



establecido: arteriovenoso, arterioportal o portovenoso, ocasionan distintos síndromes clínicos como insuficiencia cardíaca por alto gasto con hipertensión pulmonar secundaria, hipertensión portal e isquemia de la vía biliar[42].

La HHT es una enfermedad hemorrágica esencialmente por la ruptura de las frágiles telangiectasias y malformaciones arteriovenosas y no por ser un desorden de la coagulación. Sin embargo, se han descrito algunas alteraciones de la hemostasia asociadas que pueden favorecer la trombosis y el sangrado[43,44].

Los eventos trombóticos son más frecuentes en HHT en relación con la población general. Se han asociado al incremento del FVIII tisular secundario a la ferropenia[45]. Sin embargo, otros mecanismos pueden estar involucrados como el incremento del VEGF el cual también se asocia al incremento del FVIII. La trombosis puede originarse "in situ" en el saco de una fístula arteriovenosa pulmonar por fenómenos asociados a la estasis sanguínea o a distancia en forma de trombosis venosa profunda[46]. En cualquier caso, la migración de un trombo a través de la fístula arteriovenosa originará una isquemia arterial, principalmente en el SNC. Este es uno de los principales motivos que justifican el temprano cribado y tratamiento de estas malformaciones o fístulas arteriovenosas pulmonares. La fibrilación auricular como otra condición protrombótica, también es frecuente en HHT especialmente vinculada a la sobrecarga circulatoria que se origina cuando el shunt hepático es significativo.

Recientemente se han descrito en modelos animales, alteraciones en la hemostasia primaria que podrían explicar la severidad y duración del sangrado en algunos pacientes con HHT[47]. El dominio extracelular de la endoglina tiene afinidad por la integrina αIIbβ3 que media la adhesión entre el endotelio y plaquetas. Esta interacción podría verse debilitada en pacientes con HHT tipo 1 en la cual se ofrece una mitad de endoglina endotelial[48]. Por otra parte, una forma libre de ENG, denominada endoglina soluble (ENGs) o circulante está involucrada en un fenómeno de interferencia en la formación del trombo[49].

Finalmente, algunos eventos trombóticos que suceden en HHT pueden estar vinculados a tratamientos anti hemorrágicos debido a que muchas de las drogas utilizadas pueden ocasionar trombosis: antifibrinolíticos, hormonales y análogos, talidomida, bevacizumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF con actividad antiangiogénica) etc.

La anticoagulación no representa una contraindicación en HHT[50]. Si bien la evidencia disponible es aún escasa, actualmente se considera que aproximadamente dos tercios de los pacientes con HHT pueden tolerar adecuadamente la anticoagulación[50,51,52]. La decisión de anticoagular y el manejo de la misma debe basarse en la individualización de los casos, buscando eventuales alternativas en pacientes más vulnerables como el cierre percutáneo de la orejuela auricular en pacientes fibrilados o tratamientos quirúrgicos nasales o antiangiogénicos en centros expertos[50].

El manejo de la hemorragia nasal y digestiva en HHT es complejo y requiere de experiencia tanto para las intervenciones nasales tales como fotocoagulación con láser, escleroterapia, septodermoplastia o cierre nasal como para la prescripción escalonada de fármacos. Finalmente, debe resaltarse que el manejo de la anemia en HHT no debe focalizarse solo en la reposición enérgica de hierro y/o transfusiones sino en proporcionar las mejores estratégias disponibles para reducir los sangrados nasales y digestivos.

2.2 Malformaciones capilares y malformaciones arteriovenosas- *Capillary malformation-arteriovenous malformation* (CM-AVM).

La CM-AVM *(capillary malformation-arteriovenous malformation)* es una de las anomalías vasculares más recientemente descritas[53,54]. Al igual que la HHT es una condición autosómica dominante pero de prevalencia incierta y que comparte algunas características clínicas con la HHT[55]. Dos genes han sido involucrados en esta entidad vinculados a la vía de señalización de RASA1 y EPHB4 (CM-AVM tipo 1 y tipo 2 respectivamente) y cuyas variantes patogénicas ocasionan una reducción de la señalización de estas vías y un aumento en la señalización de RAS/BRAF/MEK1/ERK. Los mecanismos por los cuales la reducción de RASA1 y EPHB4 conducen a una angiogénesis alterada podrían involucrar a la incapacidad que se observa para el desarrollo de la membrana basal. Las células endoteliales deficientes en estas proteínas se ven impedidas de exportar colágeno tipo IV acumulándolo en el retículo endoplásmico. La falta de adherencia a una membrana basal deficiente lleva a la apoptosis de las células endoteliales[5]. Otro aspecto interesan-

te sobre la función de RASA1 y EPHB4 es su participación en el desarrollo y mantenimiento de las valvas que integran las válvulas linfáticas, venosas y cardíacas lo cual se ve reflejado en las alteraciones circulatorias venosas y linfáticas. Las deficiencias en EPHB4 también conducen a hipertrofia cardíaca y alteraciones en la adherencia de las células endoteliales linfáticas, hecho que no se ve en modelos de hipofunción en RASA1[5]. Clínicamente se caracteriza por el desarrollo de malformaciones vasculares capilares de distribución difusa en rostro, miembros y tronco, aunque la CM-AVM 2 puede presentar adicionalmente telangiectasias en rostro, mucosas y semimucosas similares a las que suceden en HHT, incluso causar también sangrados nasales. Las malformaciones vasculares pueden localizarse en piel, músculo, hueso, y sistema nervioso central. Pueden desarrollarse MAV de alto flujo llevando a alto gasto cardíaco y sangrado por su ruptura, especialmente en SNC. Cuando se asocian a micro fístulas cutáneas, malformaciones capilares extensas y sobrecrecimiento de partes blandas y esquelético producen síndrome de Parkes Weber[56,57]. Las diferentes formas de presentación podrían responder al sitio y lecho vascular en los que se produce el *second hit* así como también el momento del desarrollo en el cual este sucede. Desde el punto de vista traslacional, los fármacos que modulan la vía Ras-MAPK podrían resultar útiles en la CM-AVM.

2.3. Malformaciones vasculares del tubo digestivo:
2.3.1 Malformaciones vasculares asociadas al factor de von Willebrand.

El factor de von Willebrand (FVW) es una glicoproteína de alto peso molecular que media la adhesión plaquetaria con el subendotelio, expuesto por injuria vascular, y la estabilización del factor VIII. En los últimos años, creció la evidencia de la participación del FVW en procesos de angiogénesis. En los cuerpos de Weibel-Palade se encuentran varios mediadores de éste proceso además del FVW como galectina-3, angiopoyetina 2 (ANGPT-2), selectina-P entre otros. La densidad de los cuerpos de Weibel-Palade es diferente entre los distintos tipos y territorios vasculares[58]. Se ha descrito inhibición de la cascada intracelular pro angiogénica activada por el receptor tipo 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2), interferencia con la expresión de moléculas en la matriz extracelular que sirven de anclaje para factores pro angiogénicos, y regulación de la liberación de ANGPT-2. El FVW inhibiría la angiogénesis "secuestrando" ANGPT-2 y por tanto inhibiendo la proliferación endotelial. Por otra parte, uniéndose al receptor de integrina alphaVbeta3 y de esta forma antagonizando al VEGFR2 lo que frena la proliferación endotelial vascular[59]. Se ha observado in vitro, una angiogénesis alterada en cultivos de células endoteliales circulantes (BOECs) de pacientes con enfermedad de von Willebrand, aunque con gran variabilidad entre ellos[59].

Siendo el FVW un regulador negativo de la angiogénesis, los defectos cuali o cuantitativos de éste, están asociados al desarrollo de malformaciones vasculares, especialmente microvasculares y mayoritariamente localizadas en el tubo digestivo hasta en un 10% de los casos[60]. La combinación de displasias vasculares asociadas a la coagulación deficiente, favorecen el sangrado nasal y digestivo observado en la enfermedad de von Willebrand. Otros sitios descritos son la piel, mucosa nasal, cerebro y bazo. Un estudio reveló displasias vasculares y microhemorragias en la capilaroscopia de 100 pacientes con enfermedad de VW. Este fenómeno está bien representado en la estenosis aórtica, en la cual el FVW sufre cambios estructurales al sortear la válvula aórtica haciéndolo vulnerable a su proteasa (ADAMS 13), reduciéndose cuantitativamente los multímeros de alto peso molecular y dando lugar a una enfermedad de von Willebrand adquirida (tipo 2). La tríada estenosis aórtica, angiodisplasias digestivas y sangrados se conoce como Síndrome de Heyde y se puede observar en hasta el 30% de los pacientes con estenosis aórtica[61]. El reemplazo valvular suele resolver está mórbida asociación la cual suele a su vez, complicarse con la necesidad de uso de antiagregantes plaquetarios en condiciones cardiovasculares. Finalmente, fenómenos similares pueden observarse en pacientes con mal funcionamiento de válvulas protésicas y luego de circulación extracorpórea. Las estrategias terapéuticas no están formalmente establecidas. La naturaleza recurrente, basada en el defecto de la angiogénesis subyacente explican la tendencia al fracaso de tratamientos endoscópicos probablemente excesivamente utilizados. Otros tratamientos comunmente utilizados incluyen el octreotide, antifibrinolíticos y talidomida, aunque mayormente utilizados en pacientes con angiodisplasias digestivas no asociadas al FVW disminuído. Sin

embargo, la concomitancia de las displasias vasculares cuya composición mural es frágil y una hemostasia debilitada generan un mayor dilema terapéutico. La utilización de factor FVIII, incluso demostrando eficacia, su sustentabilidad no está clara[62]. El tratamiento con otros antiangiogénicos como bevacizumab, pazopanib, otros inhibidores de tirosina kinasa o pomalidomida podrían ser útiles y costo efectivos tal como se ha sugerido en el manejo de la HHT[63,67].

2.3.2 Malformaciones vasculares del tubo digestivo o angiodisplasias digestivas:

Además de HHT y las angiodisplasias asociadas al FVW, las angiodisplasias son relativamente frecuentes en la población general, especialmente luego de los 60 años y comorbilidades como insuficiencia renal crónica[68]. Pueden encontrarse incidentalmente en el 1-5% de los pacientes sometidos a estudios endoscópicos asintomáticos para sangrado, por lo que su tratamiento en pacientes asintomáticos no está recomendado[68,69]. También están constituidas por conexiones arteriolo-venulares con ausencia de red capilar y dilatación venular en la mucosa o submucosa. Pueden asentarse en cualquier segmento del tubo digestivo, pero son más frecuentes en colon derecho, especialmente en el ciego. La fisiopatología no ha sido aún bien dilucidada. Se han observado fenómenos vasculares compresivos por distensión colónica e insultos pro-angiogénicos asociados a hipoxia local o sistémica con participación del VEGF, FGF y otros mediadores de la angiogénesis[68]. El sangrado puede estar representado por ferropenia con o sin anemia o sangrados que amenazan la vida[70]. El resangrado luego de la terapéutica endoscópica es frecuente (20-25%) y la recurrencia de anemia o ferropenia luego de 1-3 años de seguimiento es del 15-64%, especialmente para las angiodisplasias del intestino delgado. Los tratamientos farmacológicos en estos casos pueden resultar de utilidad. Los análogos de somatostatina, la talidomida y el bevacizumab se han asociado a significativas reducciones de la necesidad de transfusiones, procedimientos y hospitalizaciones[71,72]. El bevacizumab también ha sido utilizado en distintas condiciones y enfermedades que se asocian a displasias vasculares del tubo digestivo. Un estudio encontró significativa reducción del requerimiento transfusional en pacientes con ectasias vasculares antrales gástricas o GAVE *(Gastrointestinal Antral Vascular Ectasia)* y las angiodisplasias del intestino delgado[73]. Otros escenarios similares han sido reportados para pacientes con circulación extracorpórea y dispositivos de asistencia ventricular[74], radiación y enfermedades raras que se asocian a angiodisplasias o telangiectasias digestivas como el síndrome CREST/esclerodermia y la tromboastenia de Glanzmann. En ambos casos, hemos observado y se ha reportado utilidad con el tratamiento con bevacizumab en pacientes con sangrado digestivo refractario severo[73,75,76].

El síndrome *Blue Rubber Bleb* o síndrome de Bean, es otra anomalía vascular que puede causar sangrado digestivo por la ruptura de malformaciones venosas. Aquí el tratamiento con sirolimus está recomendado.

En la tabla 2 se resumen las principales anomalías vasculares asociadas a trastornos trombóticos y hemorrágicos

3. Medicina traslacional y reposicionamiento de drogas en anomalías vasculares.

Las AV son en su mayoría enfermedades raras, es decir que su prevalencia es menor a 1/2000 habitantes. Ello se asocia a un escaso conocimiento para su manejo clínico y una reducida inversión para el desarrollo de drogas específicas. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que incluyen a la genética, las vías de señalización involucradas y su comportamiento clínico, dieron lugar a la reutilización o reposicionamiento de drogas que se utilizan con otros propósitos. En este caso, mayormente fármacos utilizados en patología oncológica[77]. El descubrimiento de los efectos benéficos de algunos fármacos que actualmente se usan con éxito surgieron de forma serendípica como el propranolol (betabloqueante no selectivo) en el tratamiento del hemangioma infantil que luego de experimentos básicos y estudios clínicos y traslacionales, se ha extendido su uso en otras anomalías vasculares tales como la HHT, la cavernomatosis cerebral y los hemangioblastomas asociados al síndrome de von Hippel Lindau. En anomalías vasculares el estado de arte es casi la regla, escasean notoriamente los ensayos clínicos y grandes estudios observacionales y por tanto, las guías de manejo clínico. Sin embargo, en muchos casos la complejidad de su manejo y las dificultades clínicas que enfrentan los pacientes, especialmente desde temprana edad, empujan a la comunidad médico-científica a buscar prontas alternativas y

estratégias. Teranóstica o teragnosis es un concepto que surge de la medicina personalizada, particularmente iniciado en medicina nuclear, en la cual se establece mediante estudios diagnósticos, también el tratamiento[77]. La identificación de mutaciones en los tejidos afectados ayuda a elegir estratégias farmacológicas más ajustadas a cada caso. En el mismo sentido una respuesta clínica favorable a cierto tipo de fármacos prescritos en forma empírica o con un beneficio presunto, orientan el conocimiento de la vía molecular afectada y el diagnóstico etiológico más preciso de la AV en cuestión. Si bien los tratamientos de elección de la mayoría de las anomalías vasculares son de órden quirúrgico o intervencionista, la alta tasa de recidiva, la resolución parcial o la mutilación que frecuentemente suceden, hacen que la utilización de drogas en forma probada o en forma traslacional se transformen en una estratégia racional[2,77]. En AV la rapamicina o sirolimus, un inhibidor de mTOR con acción inhibitoria sobre AKT, es una droga ampliamente utilizada aunque sus efectos terapéuticos fueron descriptos recientemente[2]. Sus efectos beneficiosos han sido observados en al menos el 80% de los pacientes especialmente en malformaciones vasculares de bajo flujo en las cuales se pudo reducir el dolor, mejorar la funcionalidad y la coagulopatía por fenómeno de Kasabach-Merrit[23]. En malformaciones arteriovenosas, no ha tenido el mismo efecto, lo cual demuestra una participación modesta de la vía de señalización modulada por los inhibidores mTOR en su fisiopatología (teranóstica). En este grupo de patologías, los inhibidores MEK como el trametinib parecen tener mejores resultados al reducir la actividad de ERK en endotelio. Dentro de las malformaciones arteriovenosas y en la HHT, la talidomida ha mostrado utilidad en pacientes con lesiones de difícil resolución mediante tratamientos endovasculares y quirúrgicos. En malformaciones arteriovenosas aisladas, en un reporte sobre 18 pacientes, la talidomida ha sido útil en reducir el volumen de las lesiones, la ulceración, el dolor, gasto cardíaco y sangrado[78]. En HHT el efecto anti VEGF junto a el incremento del PDGF con reclutamiento de pericitos parece traducirse en una reducción del sangrado nasal y digestivo sin efecto sobre las malformaciones vasculares. La tolerancia y los potenciales y conocidos efectos adversos han sido asociados a la dosis y el tiempo de tratamiento. La pomalidomida fue recientemente evaluada en un ensayo clínico en pacientes con HHT para el tratamiento de la epistaxis (PATH-HHT). En éste, se observó una reducción significativa de la misma contra placebo. Los efectos adversos más notorios fueron la leucopenia, digestivos y cutáneos. Este estudio fue el primer ensayo clínico randomizado doble ciego sobre tratamientos sistémicos en HHT[79].

El enfoque actual del manejo de las AV y sus complicaciones debe ser multimodal. Ello incluye tratamientos quirúrgicos, de radiología intervencionista y farmacológico cuando los dos primeros resultan escasos. El tratamiento farmacológico debe basarse en la interpretación fisiopatológica molecular buscando en lo posible, las alteraciones genético-moleculares en tejido y/o en sangre. Cuando ello no sea posible, la mejor caracterización clínica e imagenológica mediante un equipo multidisciplinario entrenado pueden definir o aproximar el diagnóstico y buscar las estrategias más racionales en cada caso dando lugar a la teranóstica, la medicina traslacional, de precisión y el reposicionamiento de fármacos.

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

Bibliografía

1. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8: 464–478.
2. Queisser A, Seront E, Boon LM, Vikkula M. Genetic Basis and Therapies for Vascular Anomalies. Circ Res. 2021;129: 155–173.
3. Bernabeu C, Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Letarte M. Potential Second-Hits in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. J Clin Med Res. 2020;9. doi:10.3390/jcm9113571
4. Bertolino P, Deckers M, Lebrin F, ten Dijke P. Transforming growth factor-beta signal transduction in angiogenesis and vascular disorders. Chest. 2005;128: 585S–590S.
5. Chen D, Van der Ent MA, Lartey NL, King PD. EPHB4-RASA1-Mediated Negative Regulation of Ras-MAPK Signaling in the Vasculature: Implications for the Treatment of EPHB4- and RASA1-Related Vascular Anomalies in Humans. Pharmaceuticals . 2023;16. doi:10.3390/ph16020165
6. Le Cras TD, Boscolo E. Cellular and molecular mechanisms of PIK-3CA-related vascular anomalies. Vasc Biol. 2019;1: H33–H40.
7. Du Z, Zheng J, Zhang Z, Wang Y. Review of the endothelial pathogenic mechanism of TIE2-related venous malformation. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017;5: 740–748.
8. Liu Z-L, Chen H-H, Zheng L-L, Sun L-P, Shi L. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. Signal Transduct Target Ther. 2023;8: 198.
9. Mulliken JB. ISSVA classification. Semin Pediatr Surg. 2014;23: 158–161.
10. Taghinia AH, Upton J. Vascular Anomalies. J Hand Surg Am. 2018;43: 1113–1121.
11. Crary SE, Mack JM. Anticoagulation and vascular anomalies. Res Pract Thromb Haemost. 2024;8: 102402.
12. Mack JM, Verkamp B, Richter GT, Nicholas R, Stewart K, Crary SE. Effect of sirolimus on coagulopathy of slow-flow vascular malformations. Pediatr Blood Cancer. 2019;66: e27896.
13. Ricci KW, Brandão LR. Coagulation issues in vascular anomalies. Semin Pediatr Surg. 2020;29: 150966.
14. Reis J 3rd, Alomari AI, Trenor CC 3rd, Adams DM, Fishman SJ, Spencer SA, et al. Pulmonary thromboembolic events in patients with congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and spinal/skeletal abnormalities and Klippel-Trénaunay syndrome. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2018;6: 511–516.
15. Nassiri N, Crystal D, Huntress LA, Murphy S. Transcatheter embolization of persistent embryonic veins in venous malformation syndromes. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017;5: 749–755.
16. Safiri S, Ayubi E. Factors associated with thrombotic complications in pediatric patients with vascular malformations: Methodological issue. J Pediatr Surg. 2017;52: 1534.
17. Lagneaux E, Boon LM, Revencu N, Vikkula M, Hermans C. Direct oral anticoagulants and venous malformations: literature review and retrospective study of 29 patients. Res Pract Thromb Haemost. 2024;8: 102400.
18. Hammer J, Seront E, Duez S, Dupont S, Van Damme A, Schmitz S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. Orphanet J Rare Dis. 2018;13: 191.
19. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. Pediatrics. 2015;136: e203–14.
20. Herron MD, Coffin CM, Vanderhooft SL. Tufted angiomas: variability of the clinical morphology. Pediatr Dermatol. 2002;19: 394–401.
21. Gruman A, Liang MG, Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE, Kozakewich HPW, et al. Kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon. J Am Acad Dermatol. 2005;52: 616–622.
22. Drolet BA, Trenor CC 3rd, Brandão LR, Chiu YE, Chun RH, Dasgupta R, et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma. J Pediatr. 2013;163: 285–291.
23. Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. Pediatrics. 2016;137: e20153257.
24. Trenor CC 3rd, Chaudry G. Complex lymphatic anomalies. Semin Pediatr Surg. 2014;23: 186–190.
25. North PE, Kahn T, Cordisco MR, Dadras SS, Detmar M, Frieden IJ. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: a newly recognized clinicopathological entity. Arch Dermatol. 2004;140: 599–606.
26. Manor J, Patel K, Iacobas I, Margolin JF, Mahajan P. Clinical variability in multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: a review of the literature. Pediatr Hematol Oncol. 2021;38: 367–377.
27. Nava FB, Barrial M, Muñoz AJ, Beato MJ, Díaz M, Triana P, et al. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: phenotypic variability and response to rapamycin. Cir Pediatr. 2021;34: 105–110.
28. Serra MM, Papi M, Serrano C. Prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a medical care program organization in Buenos Aires, Argentina. Medicina . 2024;84: 221–226.
29. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. Journal of Internal Medicine. 1999. pp. 31–39. doi:10.1046/j.1365-2796.1999.00398.x
30. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Reviews. 2010. pp. 203–219. doi:10.1016/j.blre.2010.07.001
31. Tillet E, Bailly S. Emerging roles of BMP9 and BMP10 in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Front Genet. 2014;5: 456.
32. López-Novoa JM, Bernabeu C. The physiological role of endoglin in the cardiovascular system. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;299: H959–74.
33. Benzinou M, Clermont FF, Letteboer TGW, Kim J-H, Espejel S, Harradine KA, et al. Mouse and human strategies identify PTPN14 as a modifier of angiogenesis and hereditary haemorrhagic telangiectasia. Nat Commun. 2012;3: 616.
34. Circo S, Gossage JR. Pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2014. pp. 421–428. doi:10.1097/mcp.0000000000000076
35. Faughnan ME, Granton JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. European Respiratory Journal. 2009. pp. 1186–1194. doi:10.1183/09031936.00061308
36. 36. McDonald J, Bayrak-Toydemir P, DeMille D, Wooderchak-Donahue W, Whitehead K. Curaçao diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia is highly predictive of a pathogenic variant in ENG or ACVRL1 (HHT1 and HHT2). Genet Med. 2020. doi:10.1038/s41436-020-0775-8
37. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH,

Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet. 2000;91: 66–67.

38. Zarrabeitia R, Fariñas-Álvarez C, Santibáñez M, Señaris B, Fontalba A, Botella LM, et al. Quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). Health and Quality of Life Outcomes. 2017. doi:10.1186/s12955-017-0586-z

39. Faughnan ME, Granton JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. European Respiratory Journal. 2009. pp. 1186–1194. doi:10.1183/09031936.00061308

40. Circo S, Gossage JR. Pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2014. pp. 421–428. doi:10.1097/mcp.0000000000000076

41. Boother EJ, Brownlow S, Tighe HC, Bamford KB, Jackson JE, Shovlin CL. Cerebral Abscess Associated With Odontogenic Bacteremias, Hypoxemia, and Iron Loading in Immunocompetent Patients With Right-to-Left Shunting Through Pulmonary Arteriovenous Malformations. Clin Infect Dis. 2017;65: 595–603.

42. Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). Journal of Hepatology. 2007. pp. 499–507. doi:10.1016/j.jhep.2006.12.008

43. Rossi E, Lopez-Novoa JM, Bernabeu C. Endoglin involvement in integrin-mediated cell adhesion as a putative pathogenic mechanism in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 (HHT1). Frontiers in Genetics. 2015. doi:10.3389/fgene.2014.00457

44. Egido-Turrión C, Rossi E, Ollauri-Ibáñez C, Pérez-García ML, Sevilla MA, Bastida JM, et al. Functional Alterations Involved in Increased Bleeding in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Mouse Models. Front Med. 2022;9: 871903.

45. Livesey JA, Manning RA, Meek JH, Jackson JE, Kulinskaya E, Laffan MA, et al. Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary emboli/deep venous thromboses in replicate cohorts of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. Thorax. 2012;67: 328–333.

46. Angriman F, Ferreyro BL, Wainstein EJ, Serra MM. Pulmonary arteriovenous malformations and embolic complications in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Arch Bronconeumol. 2014;50: 301–304.

47. Rossi E, Pericacho M, Bachelot-Loza C, Pidard D, Gaussem P, Poirault-Chassac S, et al. Human endoglin as a potential new partner involved in platelet-endothelium interactions. Cell Mol Life Sci. 2018;75: 1269–1284.

48. Egido-Turrión C, Rossi E, Ollauri-Ibáñez C, Pérez-García ML, Sevilla MA, Bastida JM, et al. Functional Alterations Involved in Increased Bleeding in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Mouse Models. Front Med. 2022;9: 871903.

49. Rossi E, Pericacho M, Kauskot A, Gamella-Pozuelo L, Reboul E, Leuci A, et al. Soluble endoglin reduces thrombus formation and platelet aggregation via interaction with αIIbβ3 integrin. J Thromb Haemost. 2023;21: 1943–1956.

50. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Ratjen F. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Annals of internal medicine. 2021. pp. 1035–1036.

51. Tentoni N, Lapidus MI, Peuchot VA, Vazquez FJ, Serra MM. Bleeding events during anticoagulation in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Thromb Res. 2021;197: 109–111.

52. Zhang E, Virk ZM, Rodriguez-Lopez J, Al-Samkari H. Anticoagulation and antiplatelet therapy in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A scoping review. Thromb Res. 2023;226: 150–155.

53. Català A, Roé E, Vikkula M, Baselga E. Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: a report of 2 cases, diagnostic criteria, and management. Actas Dermosifiliogr. 2013;104: 710–713.

54. Amyere M, Revencu N, Helaers R, Pairet E, Baselga E, Cordisco M, et al. Germline Loss-of-Function Mutations in EPHB4 Cause a Second Form of Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM2) Deregulating RAS-MAPK Signaling. Circulation. 2017;136: 1037–1048.

55. RASA1 analysis: Clinical and molecular findings in a series of consecutive cases. Eur J Med Genet. 2012;55: 91–95.

56. Revencu N, Boon LM, Dompmartin A, Rieu P, Busch WL, Dubois J, et al. Germline Mutations in RASA1 Are Not Found in Patients with Klippel-Trenaunay Syndrome or Capillary Malformation with Limb Overgrowth. Mol Syndromol. 2013;4: 173–178.

57. Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. Curr Opin Genet Dev. 2005;15: 265–269.

58. Randi AM, Laffan MA. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. J Thromb Haemost. 2017;15: 13–20.

59. Selvam SN, Casey LJ, Bowman ML, Hawke LG, Longmore AJ, Mewburn J, et al. Abnormal angiogenesis in blood outgrowth endothelial cells derived from von Willebrand disease patients. Blood Coagul Fibrinolysis. 2017;28: 521–533.

60. Chornenki NLJ, Shanjer M, James PD. Vascular abnormalities in patients with von Willebrand disease: A scoping review. J Thromb Haemost. 2021;19: 2151–2160.

61. Selvam SN, Bowman M, Inglis M, Kloosterman R, Grabell J, Casey L, et al. Patients with aortic stenosis have von Willebrand factor abnormalities and increased proliferation of endothelial colony forming cells. J Thromb Haemost. 2020;18: 593–603.

62. Al-Samkari H. Recognition and management of vascular lesions in von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2021;19: 2122–2124.

63. Vázquez C, Gonzalez ML, Ferraris A, Bandi JC, Serra MM. Bevacizumab for treating Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia patients with severe hepatic involvement or refractory anemia. PLoS One. 2020;15: e0228486.

64. Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, Dupuis-Girod S, Feige J-J. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. Orphanet J Rare Dis. 2020;15: 4.

65. Virk ZM, Song AB, Badran YR, Al-Samkari H. Systemic bevacizumab as salvage therapy for persistent severe bleeding and anemia in heyde syndrome following aortic valve replacement. J Thromb Thrombolysis. 2022;54: 255–259.

66. Parambil JG, Gossage JR, McCrae KR, Woodard TD, Menon KVN, Timmerman KL, et al. Pazopanib for severe bleeding and transfusion-dependent anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Angiogenesis. 2022;25: 87–97.

67. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, Albitar HA, Almodallal YA, Vázquez C, et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. Haematologica. 2021;106: 2161–2169.

68. Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia - pathogenesis, diagnosis and management. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39: 15–34.

69. García-Compeán D, Del Cueto-Aguilera ÁN, Jiménez-Rodríguez AR,

González-González JA, Maldonado-Garza HJ. Diagnostic and therapeutic challenges of gastrointestinal angiodysplasias: A critical review and view points. World J Gastroenterol. 2019;25: 2549–2564.

70. Jackson CS, Gerson LB. Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (GIADs): a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109: 474–83; quiz 484.

71. Gkolfakis P, Fostier R, Tziatzios G, Lazaridis N, Fernandez Y Viesca M, Facciorusso A, et al. Efficacy of pharmacologic treatment for treating gastrointestinal angiodysplasias-related bleeding: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2022;34: 1021–1030.

72. Song K, He K, Yan X, Pang K, Tang R, Lyu C, et al. Efficacy and safety of thalidomide in gastrointestinal angiodysplasias: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Therap Adv Gastroenterol. 2024;17: 17562848241255295.

73. Albitar HAH, Almodallal Y, Papadakis KA, Rajan E, Kamath PS, Iyer VN. Intravenous Bevacizumab Reduces Transfusion Requirements and Endoscopic Interventions in Patients With Gastric Antral Vascular Ectasia and Small Bowel Angioectasia. Gastroenterology. 2020;158: 1162–1163.e4.

74. Asleh R, Albitar HAH, Schettle SD, Kushwaha SS, Pereira NL, Behfar A, et al. Intravenous bevacizumab as a novel treatment for refractory left ventricular assist device-related gastrointestinal bleeding. J Heart Lung Transplant. 2020;39: 492–495.

75. Saladino A, Gonzalez ML, Chuliber FA, Serra MM. Glanzmann's thrombasthenia associated with gastrointestinal angiodysplasias successfully treated with bevacizumab. Blood Coagul Fibrinolysis. 2023;34: 545–548.

76. Perez Lloveras E, Michelangelo JM, Videla CG, Gonzalez ML, Privitera V, Serra MM, et al. Severe thrombocytopenia associated to bevacizumab in a patient with scleroderma, gastrointestinal angiodysplasias and refractory gastrointestinal bleeding. Blood Coagul Fibrinolysis. 2024;35: 141–146.

77. Dekeuleneer V, Seront E, Van Damme A, Boon LM, Vikkula M. Theranostic Advances in Vascular Malformations. J Invest Dermatol. 2020;140: 756–763.

78. Boon LM, Dekeuleneer V, Coulie J, Marot L, Bataille A-C, Hammer F, et al. Case report study of thalidomide therapy in 18 patients with severe arteriovenous malformation s. Nat Cardiovasc Res. 2022;1: 562–567.

79. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Iyer V, Pishko AM, Decker JE, Whitehead KJ, et al. PATH-HHT, a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in Hereditary hemorrhagic telangiectasia demonstrates that pomalidomide reduces epistaxis and improves quality of life. Blood. 2023;142: LBA–3–LBA–3.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Sangrado crítico en pediatría

Pediatric critical bleeding

Luis Aversa[1], María Ines Marcone[2].

[1] Médico Hematólogo Pediatra. Jefe Hematología Fundación Hospitalaria. Consultor Hematología Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia. Instituto FLENI. Gerente Médico CSL Bhering Argentina. Bs. As; Argentina.
[2] Bioquímica. Jefa de División Laboratorio Central. Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Jefa de Trabajos Prácticos de Química Orgánica I y Química Orgánica II. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Bs. As; Argentina.

laversa0@gmail.com
inesmarcone@icloud.com

SIMPOSIO E - HEMORRAGIA Y TROMBOSIS EN DIFERENTES SITUACIONES CLÍNICAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 74-81
Octubre 2024

Palabras claves: sangrado crítico,
coagulopatía severa,
coagulopatía inducida por trauma.

Keywords: critical bleeding,
severe coagulopathy,
trauma induced coagulopathy.

Introducción

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) define el sangrado grave (crítico, mayor o masivo,) en pacientes no quirúrgicos, como una hemorragia clínicamente manifiesta, mortal o asociada a alguno de los siguientes factores: (a) un descenso del nivel de hemoglobina superior o igual a 2 g/dL o una transfusión documentada de al menos 2 unidades de concentrado de glóbulos rojos desplamatizados (GRD), (b) afectación de un lugar anatómico crítico (intracraneal, espinal, ocular, pericárdico, articular, intramuscular con síndrome compartimental, o retroperitoneal)[1,2]. En el caso de pacientes quirúrgicos la definición incorpora, además el sangrado en sitio quirúrgico que requiere reintervención o el sangrado en sitio quirúrgico mayor o prolongado con compromiso hemodinámico[3]. Además, existen definiciones para casos puntuales como el sangrado mayor en pacientes anticoagulados, púrpura trombocitopénica inmune y en otras patologías[4,5]. Estas definiciones no mencionan particularmente a la población pediátrica, por lo que en esta población el diagnóstico y tratamiento del sangrado crítico representa un desafío aún mayor. Existen algunos consensos, mayormente para pacientes críticos pediátricos, que proponen clasificaciones basadas en la severidad del sangrado, incluyendo aquel clínicamente relevante con el objetivo de guiar una intervención médica adecuada[6].

La hemorragia severa es un hallazgo frecuente en pacientes críticos ya sea como diagnóstico al ingreso hospitalario o como una complicación secundaria a diferentes patologías graves subyacentes durante la internación. La incidencia de sangrado mayor oscila entre el 5 y 50%, con altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas. Esta discrepancia se debe a la variabilidad en los criterios utilizados para definir este tipo sangrado[7,8,9]. En un estudio prospectivo en pacientes adultos, el 20% presentó una hemorragia significativa o relevante durante su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En niños internados en la UCI pediátrica (UCIP), 10% de los pacientes en estado crítico presentaron hemorragia severa al ingreso. Además, un porcentaje similar (12%), desarrolló una hemorragia clínicamente relevante durante la internación[10,11].

Soporte transfusional

En el caso de pacientes con hemorragia clínicamente relevante, se requiere terapia de soporte transfusional en grandes volúmenes denominada transfusión masiva (TM). Aunque los receptores de TM representan una pequeña proporción del total de los pacientes transfundidos, consumen aproximadamente el 10% del total de los hemocomponentes y/o hemoderivados utilizados de acuerdo con diferentes estudios[12].

No existe una definición estándar o universalmente aceptada para la TM. Las más utilizadas se basan en el número de unidades de GRD, administrados en un periodo de tiempo determinado. Entre ellas se incluyen: 10 o más unidades en 24 horas, 6 o más unidades en 6 horas, o 5 o más unidades en 4 horas. La definición de 10 unidades en 24 horas se basa en 1 reposición de volumen sanguíneo en un hombre de 70 kg, suponiendo valores de hematocrito de 50% en el paciente y de 70% en la unidad de GRD. Por lo tanto, esta definición no es adecuada para todas las poblaciones, por ejemplo, para pacientes obstétricas, con índice de masa corporal elevado y pediátricos.

Más recientemente se describió la transfusión "ultramasiva", definida como la infusión de 20 unidades o más de GRD en el transcurso de 2 días consecutivos[13,14].

Un consenso utiliza una definición pragmática de TM para la hemorragia clínicamente relevante o severa; la administración de ≥ 4 unidades de cualquier componente sanguíneo transfundido en las 2 horas siguientes a la lesión. Otros, definen a la TM como la transfusión de un mínimo de 3-4 unidades de GRD en una hora[15,16].

En pediatría, la definición de TM se basa en el volumen de hemoderivados y/o hemocomponentes transfundidos en función del volumen sanguíneo total estimado durante un periodo de 4, 12 o 24 horas. Un estudio reciente demostró que 40 mL/kg transfundidos en un periodo de 24 horas tiene mayor sensibilidad y especificidad para identificar pacientes críticos con riesgo de muerte en cualquier momento después de las 24 horas de evolución. El plazo de 24 horas introduce un sesgo de tiempo de espera (también conocido como de "*supervivencia*") que puede alterar los resultados, ya que algunos niños no recibieron los hemocomponentes porque no sobrevivieron el tiempo suficiente para alcanzar el umbral de 40 ml/kg/24 horas[17,18].

Causas de sangrado severo en pediatría

Existen pocos datos sobre la epidemiología de la hemorragia clínicamente relevante o severa en niños internados en UCIP. La incidencia de hemorragias en diferentes estudios fue del 9-30%, según los criterios de inclusión y las diferentes escalas de evaluación del sangrado utilizados. Los factores de riesgo identificados para sangrado mayor en niños ingresados a la UCIP fueron cirugía cardíaca, trauma, edad temprana, ventilación mecánica y trombocitopenia. Los pacientes con sangrado severo requirieron más días de ventilación, mayor necesidad de fármacos vasoactivos, de hemocomponentes y/o hemoderivados y mayor estadía en la UCIP[19,20].

Varios subgrupos de niños en estado crítico presentan una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas. Los diagnósticos en UCIP asociados con mayor frecuencia de hemorragias incluyen trauma, cirugía cardiaca, cirugía ortopédica, neoplasias hematológicas, sepsis, insuficiencia respiratoria (con ventilación mecánica invasiva), insuficiencia renal que requiere hemodiálisis y circuitos de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Tabla1[19].

Además de las características del paciente, existen alteraciones que se producen durante la enfermedad crítica que aumentan el riego de hemorragia. Entre ellas se incluyen hipotermia, acidosis, hiperfibrinólisis y el consumo de factores de coagulación y plaquetas (coagulopatía por consumo). Se altera la actividad de los factores de coagulación y pla-

Tabla 1. Causas médicas y quirúrgicas asociada con sangrado clínicamente relevante en niños.

Médica	Quirúrgica
Falla renal y hemodiálisis	Cirugía espinal
Sangrado gastrointestinal	Cirugía cardíaca
Sepsis y CID	ECMO
Hemorragia Pulmonar Idiopática	Trauma
Sangrado SNC	

quetas, así como de las enzimas del sistema hemostático[19,20].

El trauma grave es un problema de la salud pública global, representa el 8% del total de las muertes por año en el mundo. Además, entre los adolescentes y adultos jóvenes de 10 a 24 años, las lesiones por accidentes de tránsito, las autolesiones y la violencia interpersonal son las principales causas de la discapacidad asociada ajustados por años de vida. Entre los 25 a 49 años, las lesiones por colisión de tránsito vehicular ocupan el primer lugar como causa de morbimortalidad en este grupo etario. Además, la hemorragia severa y la coagulopatía asociada siguen siendo las principales causas de fallo multiorgánico y muerte si no se diagnostican y tratan de manera adecuada y oportuna, independientemente de la causa subyacente[21,22,23,24].

En pediatría, el trauma es la principal causa de muerte en todo el mundo, y el shock hemorrágico es la causa más común de mortalidad prevenible[25].

En los últimos años, la investigación en cohortes de traumatismos militares y civiles ha dado lugar a un mejor conocimiento en la fisiopatogenia de la hemorragia, shock hipovolémico secundario y de la coagulopatía inducida por trauma. También se observó una optimización en la terapia para el control de daño y en la medicina de soporte transfusional. El objetivo primario del tratamiento es corregir el shock hipovolémico y la coagulopatía por consumo. En general, el tratamiento del shock y de la hemostasia en pediatría con hemorragia potencialmente mortal se basan en estudios realizados en pacientes adultos adaptados a las características fisiológicas de los niños[26].

Coagulopatía en pacientes críticos

La hemorragia no controlada sigue siendo la principal causa de muerte potencialmente evitable en los pacientes con trauma y otras patologías, y un tercio de ellos presentan signos de coagulopatía al momento del ingreso hospitalario. Estos pacientes desarrollan un fallo multiorgánico con mayor mortalidad que los pacientes con trauma sin coagulopatía. La coagulopatía aguda precoz asociada es una afección multifactorial que resulta de una combinación de shock hipovolémico inducido por hemorragia, lesión tisular, aumento de trombomodulina circulante, generación de complejos trombina-trombomodulina y la activación de anticoagulantes y de la vía fibrinolítica[27,28,29,30].

En pediatría, la coagulopatía aguda es una complicación frecuente en pacientes críticos y está estrechamente relacionada con la mortalidad en este grupo. La muerte por hemorragia, independientemente de la etiología, se produce predominantemente en las primeras 6-24 horas siguientes al inicio del tratamiento[19,31,32]. En la gravedad del trastorno de la coagulación influyen factores ambientales y del tratamiento realizado que provocan acidosis metabólica, hipotermia, dilución, hipoperfusión y consumo de factores de coagulación. Además, la coagulopatía se ve modificada por factores relacionados con el traumatismo, como la lesión cerebral y por factores individuales relacionados con el paciente que incluyen edad, antecedentes genéticos, comorbilidades, inflamación y medicación administrada antes de sufrir la lesión, especialmente anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios y la administración de fluidos en la fase pre y hospitalaria[32,33,34,35](figuras 1,2,3).

Figura 1. Esquema de factores preexistentes y los relacionados tanto con el traumatismo como con las medidas de reanimación que contribuyen a la coagulopatía traumática. Adaptado[31,32-35].

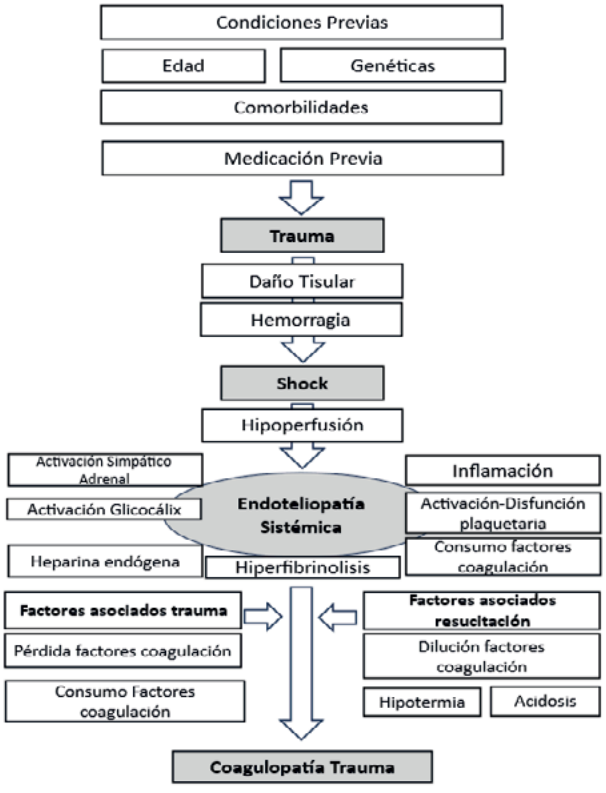


Figura 2. Factores implicados en el desarrollo de la coagulopatía inducida por trauma[38].

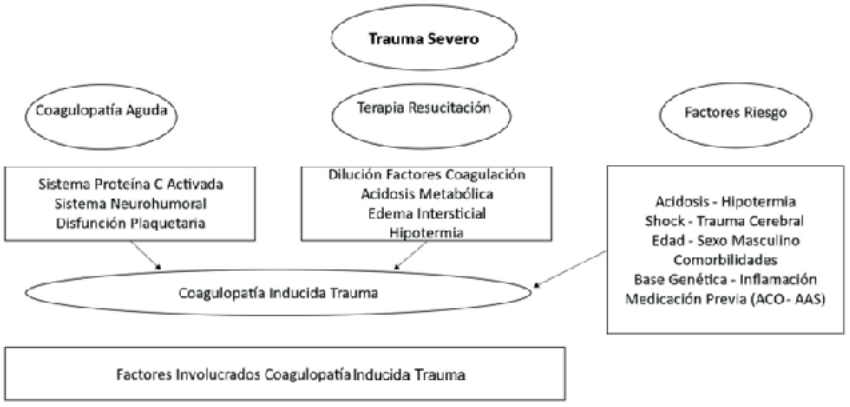
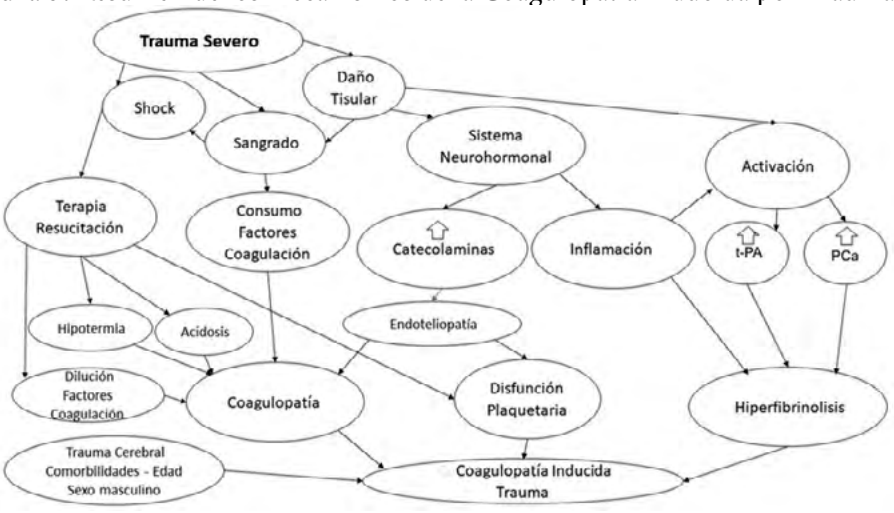


Figura 3. Resumen de los mecanismos de la Coagulopatía Inducida por Trauma[38].



Tratamiento del sangrado severo en pediatría

En general el manejo del sangrado crítico en niños suele seguir principios similares a los utilizados para los pacientes adultos, pero son escasos los datos específicos en especial para lactantes y niños de primera infancia (menores a 6 años)[26,30,35,36].

En cuanto al tratamiento del sangrado severo en niños, se recomienda utilizar un protocolo institucional de transfusión masiva en pacientes pediátricos (PTMP), independientemente de la causa primaria del sangrado. El PTMP desarrollado inicialmente para pacientes pediátricos con trauma es adecuado para utilizar en otras causas de hemorragia masiva (médicas y/o quirúrgicas)[17,18].

Dado que el trauma es la principal causa de muerte en niños, se recomienda activar el PTMP en pacientes con hemorragia activa o sospecha de hemorragia e inestabilidad hemodinámica. En lugar de la infusión de cristaloides o coloides, debe realizarse una transfusión inmediata de hemocomponentes y/o hemoderivados. La relación sugerida es de 1 GRD, 1 Plasma y 1 Plaquetas[17]. En adultos, la transfusión 1:1:1 de GRD-plasma-plaquetas se asoció con una mejor hemostasia y una menor mortalidad a las 24 horas en comparación con una proporción 2:1:1. No se detectaron diferencias significativas en la mortalidad global luego de las 24 horas[37].

La reanimación hipovolémica, la prevención de la hipotermia y acidosis y el soporte de la hemostasia junto con la cirugía de control de daños son los pilares del tratamiento.

El monitoreo precoz de la coagulación es esencial para detectar la coagulopatía y definir las causas principales de la hemorragia. La intervención terapéutica precoz mejora la hemostasia global, reduce la necesidad de transfusión de GRD, plasma fresco congelado (PFC) y plaquetas, disminuye la incidencia de fallo multiorgánico, de días de internación y

mejora la tasa de sobrevida.
El éxito de la intervención precoz determina un mejor manejo de la hemostasia para reducir el número de transfusiones y mejorar los resultados, incluyendo una reducción del riesgo de mortalidad[38].
Se recomienda un control inmediato de la hemorragia en los pacientes con una fuente de hemorragia clara según los procedimientos clásicos de control de daños (packing, estabilización hemodinámica, corrección de la hipotermia y acidosis, cirugía de vasos, etc.)[39].
En pacientes con sangrado activo se debe administrar ácido tranexámico inmediato en la fase prehospitalaria o al ingreso al centro de atención primaria o especializado. Se sugiere una dosis de carga de 1 g en infusión endovenosa durante 10 minutos, seguida de una infusión de 1 g durante 8 horas. La administración debe iniciarse en las primeras 3 horas siguientes a la lesión[40].
El fibrinógeno es el primer factor de coagulación que alcanza niveles críticos en pacientes con sangrado severo (< 0.1 g/L). Se debe infundir concentrado de fibrinógeno 50-70 mg/Kg para corregir la hipofibrinogenemia inicialmente, mientras se esperan los resultados de las pruebas viscoelásticas o de las pruebas estándar de laboratorio de hemostasia. Luego de este tratamiento inicial, hay que evaluar al paciente y, si sigue sangrando, se debe realizar el tratamiento específico, adaptado y guiado por las pruebas de coagulación estándar o por los resultados de los test viscoelásticos funcionales. Si no se dispone de pruebas viscoelásticas funcionales, el nivel plasmático para la suplementación con fibrinógeno es de 1.0-1.5 g/L con el método de Clauss. La dosis sugerida del concentrado fibrinógeno luego de la dosis de ataque inicial es de 50 mg/kg. El control y monitoreo del tratamiento debe realizarse mediante las pruebas de laboratorio estándar o test viscoelásticos. Deben transfundirse glóbulos rojos concentrados para alcanzar un objetivo de hemoglobina de 7-9 g/dL.
En cuanto a la transfusión de concentrados plaquetarios, deben transfundirse con el objetivo de lograr un recuento de plaquetas >50 10^9/L, o >100 10^9/L, en caso de hemorragia persistente y/o de lesión traumática en SNC. Se recomienda la administración de concentrados plaquetarios en caso de disfunción plaquetaria documentada y/o en pacientes con hemorragias persistentes previamente tratados con inhibidores plaquetarios. Especialmente aquellos con hemorragia intracraneal que requiera intervención neuroquirúrgica aguda. Eventualmente se puede asociar desmopresina endovenosa.
Los concentrados de factores de coagulación (II-VII-IX y X) han demostrado ser mejores que el PFC para revertir rápidamente a los agentes antagonistas de la vitamina K, disminuyendo la progresión de hematomas en pacientes con traumatismo craneoencefálico[29,38,39,40].

Pruebas de laboratorio en sangrado severo

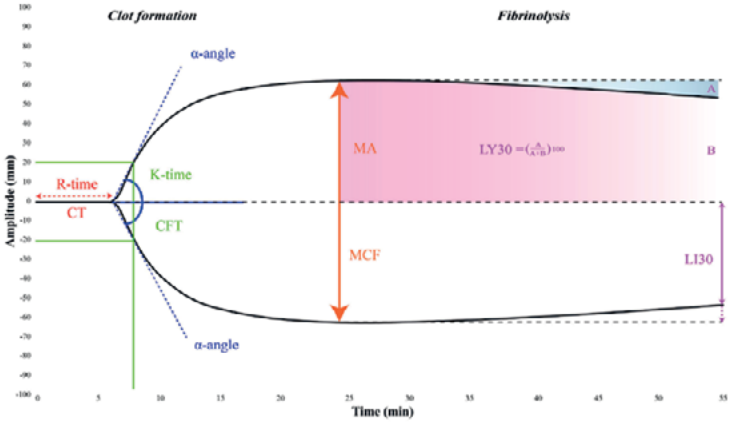
El laboratorio de hemostasia presenta un rol limitado en el diagnóstico de sangrado severo. Aun utilizando la definición de entidades reconocidas mundialmente como la ISTH, existen valoraciones subjetivas que complejizan el diagnóstico (magnitud y sitio del sangrado, requerimiento transfusional, resultados de ensayos in vitro).
Las pruebas de rutina como el tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) y tiempo de trombina (TT) poseen limitaciones en la valoración del sangrado crítico debido a la dificultad para reproducir la fisiopatología del sangrado (pruebas realizadas en plasma citratado, lo cual proporciona una situación alejada al modelo celular. La temperatura de incubación de los ensayos es de 37°C) y solo reflejan alteraciones severas pero no las identifican. Tampoco identifican alteraciones en la funcionalidad del fibrinógeno, el sistema fibrinolítico y la funcionalidad plaquetaria. El recuento de plaquetas se muestra como predictor independente. Existe evidencia que indica que el aumento del APTT ó INR se relacionan a una mayor mortalidad[41]. Las pruebas de rutina pueden encontrarse en rangos de referencia normales si el sangrado es evaluado precozmente y no son predictoras de sangrado en ninguna población estudiada. Otra limitación de las pruebas clásicas es el tiempo en el que se brindan los resultados, que suele ser de al menos 30 minutos, lo cual muchas veces favorece la transfusión empírica. Al tratarse de una patología dinámica, con grandes cambios en tiempos cortos, la necesidad de ensayos con resultados rápidos se vuelve fundamental. Si además esos ensayos representan mejor la hemostasia global, constituyen un requisito fundamental para laboratorios donde se estudian pacientes críticos.
Los test viscoelásticos tienen ventajas sobre las prue-

bas clásicas, ya que poseen rápidos tiempos de respuesta por tratarse de métodos *"point of care"*. Dado que se realizan con sangre entera proporcionan una evaluación hemostática global desde el inicio del coágulo y su cinética, hasta la degradación y la fibrinólisis. La observación del trazado permite la evaluación rápida del estado del paciente ya que se produce en tiempo real y proporciona información a los pocos minutos de iniciarse la prueba, y la revisión a través de una interfaz informática remota permite la observación de los resultados incluso cuando la prueba se realiza en el laboratorio. El rol de estas pruebas cobra valor en el tratamiento de la coagulopatía más que en el diagnóstico de sangrado. A pesar de los costos adicionales por prueba en comparación con las pruebas de rutina, el uso de los algoritmos de transfusión basados en test viscoelásticos reduce el costo medio total de los pacientes que requieren transfusión, probablemente debido al uso racional de hemoderivados y/o hemocomponentes y a una disminución de la duración de la estancia hospitalaria[42].

Aunque tanto la Tromboelastografía (TEG) como la Tromboelastometría rotacional (ROTEM) se basan en metodologías similares, existen diferencias significativas en las características operativas, activadores utilizados, nomenclatura de los informes y rangos de referencia. Por ello, los parámetros reportados por cada uno de los dispositivos no son equivalentes ni intercambiables. El TEG utiliza una copa giratoria y un pin estacionario conectados a un cable de torsión que transduce mecánicamente la fuerza sobre la formación del coágulo, generando el trazado. El ROTEM delta utiliza un soporte estacionario y un pin giratorio que se ve obstaculizado por la formación del coágulo; los cambios en la reflectancia de la luz por un espejo en el eje giratorio se utilizan para generar el trazado. La variable ROTEM denominada tiempo de coagulación (CT) es análoga al tiempo de reacción (R) en TEG. El tiempo de formación del coágulo ROTEM (CFT) es análogo al tiempo cinético (K). El ángulo alfa conserva su nombre y significado en ambas plataformas; sin embargo, en TEG, el ángulo se mide entre el eje x en R y una línea trazada entre los puntos R y K de la curva, mientras que en ROTEM, el ángulo se mide entre el eje x y una línea trazada tangencialmente a la curva de resistencia del coágulo. La firmeza máxima del coágulo (MCF) de ROTEM es análoga a la MA. El porcentaje de lisis del coágulo a los 30 min (Ly30) después de MCF puede denominarse LI30 en ROTEM frente a Ly30 o CL30 en TEG y también existen diferencias en su cálculo (Figura 4).

Los analizadores de test viscoelásticos disponibles en el mercado incluyen varios canales para realizar 4 pruebas simultáneamente. En TEG y ROTEM se utilizan diferentes reactivos para evaluar diferentes aspectos de la hemostasia: TEG dispone de un reactivo que utiliza caolín para activar coagulación en la muestra de sangre a través de la vía intrínseca. Otro reactivo disponible en TEG incluye heparinasa, de manera que al comparar los resultados de ambos trazados se puede inferir si la heparina circulante podría causar la coagulopatía observada. TEG también dispone de un reactivo que utiliza factor tisular en la activación de la coagulación a través de la vía extrínseca para acortar el inicio del coágulo y proporcionar más rápidamente valores de MA, en aproximadamente 10 minutos. La evaluación del fibrinógeno utiliza un inhibidor plaquetario GP IIb/IIIa en el ensayo para restringir la actividad plaquetaria, y cuando se utiliza junto con el TEG caolín, puede

Figura 4. Ejemplo de trazado para TEG (parte superior) y ROTEM (parte inferior). Parámetros de cada método[42].



evaluar la contribución de las plaquetas frente al fibrinógeno en la firmeza del coágulo. ROTEM dispone de pruebas para evaluar específicamente las vías extrínseca e intrínseca (EXTEM e INTEM), la contribución de la disfibrinogenemia a la resistencia del coágulo (FIBTEM comparado con EXTEM), la fibrinólisis (APTEM comparado con EXTEM), y la contribución de la heparina al tiempo del coágulo (HEPTEM comparado con INTEM) con reactivos específicos para cada prueba[43].

En el ámbito pediátrico, la utilidad y la aceptación de las pruebas viscoelásticas siguen siendo limitadas. Existe una falta de estandarización, con escasez de intervalos de referencia en función de la edad para los diferentes reactivos utilizados[44].

Se necesitan estudios para definir umbrales y objetivos claros para el tratamiento en neonatos y niños[45]. Los umbrales de resistencia máxima del coágulo (firmeza máxima del coágulo MCF para ROTEM o MA para TEG) que indican la necesidad de suplementación con fibrinógeno no tienen un consenso. Además, se requieren algoritmos de tratamiento validados que utilicen pruebas viscoelásticas para los distintos contextos tanto neonatal como pediátrico.

Las pruebas viscoelásticas en lactantes y neonatos también pueden estar limitadas por el volumen de sangre necesarios; ROTEM requiere al menos 1,8 ml de sangre entera anticoagulada con citrato de sodio y el TEG 2,7 ml, aunque los dispositivos viscoelásticos más recientes requieren menor volumen de muestra[46]. La recomendación para la evaluación de un paciente pediátrico con sangrado severo debería incluir la utilización de test viscoelásticos además de las pruebas de rutina y la determinación de fibrinógeno por el método de Clauss.

La evaluación conjunta de las pruebas de laboratorio en el contexto clínico del paciente representa una herramienta fundamental en la toma de decisiones médicas. El seguimiento de las intervenciones transfusionales tiene como pilar los test viscoelásticos, los cuales permiten evaluar el impacto de este tratamiento.

CONCLUSIÓN

El enfoque multidisciplinario y el cumplimiento de las guías basadas en la evidencia son elementos fundamentales para el diagnóstico y tratamiento adecuado de los pacientes críticos con sangrado severo por trauma u otras patologías y coagulopatía secundaria grave. La estandarización y optimización de la atención con la evidencia disponible permitirán mejorar los resultados del tratamiento y el pronóstico de los pacientes disminuyendo la mortalidad.

Conflictos de interés: Luis Aversa declara ser Gerente Médico CSL Behring Argentina. Los conceptos expuestos en esta conferencia son a título personal y producto de la experiencia en el tema de referencia. En los tratamientos disponibles en la actualidad mencionados en la bibliografía figura el concentrado de Fibrinógeno. En Argentina existe un único producto: Haemocomplettan, origen CSL Behring Argentina. Ines Marcone declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Franco L, Becattini C, Beyer- Westendorf J y col. Definition of major bleeding: Prognostic classification. J Thromb Haemost. 2020;18:2852-28.
2. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005;3:692–694.
3. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D y col. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. J Thromb Haemost. 2010;8:202–204.
4. Sirotich E, Guyatt G, Gabe C y col. Definition of a critical bleed in patients with immune thrombocytopenia: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. J Thromb Haemost. 2021;19:2082-2088.
5. Khorsand N, Beyer-Westendorf J, Sarode R y col. Definition of haemostatic effectiveness in interventions used to treat major bleeding: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. J Thromb Haemost. 2021 Apr;19(4):1112-1115.
6. Nellis M, Tucci M, Lacroix J y col. Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network; and the Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet). Bleeding Assessment Scale in Critically Ill Children (BASIC): Physician-Driven Diagnostic Criteria for Bleeding Severity. Crit Care Med. 2019;47:1766-1772.
7. Hooper N, Armstrong TJ. Hemorrhagic Shock. 2022 Sep 26. In: StatPearls. [Internet].Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 29262047.
8. Lauzier F, Arnold D, Rabbat C. In medical-surgical ICU patients, major bleeding is common but independent of heparin prophylaxis. Crit Care. 2012;16(Suppl 1): P435.
9. Russell L, Holst LB, Kjeldsen L y col. Risks of bleeding and thrombosis in intensive care unit patients with haematological malignancies. Ann Intensive Care. 2017; 7:119-130.
10. Arnold M, Donahoe L, Clarke F y col. Bleeding during critical illness: a prospective cohort study using a new measurement tool. Clin Invest Med. 2007;30:E93-102.
11. White J, Fredericks R, Mannarino C y col. Epidemiology of bleeding in critically ill children. J Pediatr. 2017;184:114-9.
12. Rose A, Kotze A, Doolan D y col. Massive transfusion-e- valuation of current clinical practice and outcome in two large teaching hospital

trusts in Northern England. Vox Sang. 2009;97:247-53.

13. McQuilten K, Flint A, Green L y col. Epidemiology of Massive Transfusion - A Common Intervention in Need of a Definition. Transfus Med Rev. 2021;35:73-79.
14. Dzik W, Ziman A, Cohen C y col. Survival after ultramassive transfusion: a review of 1360 cases. Transfusion 2016;56:558-63.
15. Wong H, Curry N, Davenport R y col. A Delphi study to establish consensus on a definition of major bleeding in adult trauma. Transfusion. 2020;60:3028-38.
16. Maier C, Brohi K, Curry N y col. Contemporary management of major haemorrhage in critical care. Intensive Care Med. 2024;50:319-331.
17. Alberto E, Zheng Y, Zachary P y col. Patterns of paediatric massive blood transfusion protocol use in trauma and non-trauma patients. Transfusion Medicine. 2021;31:439-446.
18. Ramos-Jimenez R and Leeper C. Hemostatic Resuscitation in Children. Transfus Med Rev. 2021;35:113-117.
19. Aran A, Karam O, Nellis M. Bleeding in Critically Ill Children-Review of Literature, Knowledge Gaps, and Suggestions for Future Investigation. Front Pediatr. 2021; 9:611680. doi: 10.3389/fped.2021.611680.
20. Sequeira J, Nellis E, Karam O. Epidemiology of Bleeding in Critically Ill Children. Front Pediatr. 2021;9:699991.
21. G. B. D. Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392:1736-88.
22. GBD 2019 Diseases and injuries collaborators: global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. Lancet. 2020;396:1204-1222.
23. Cole E, Weaver A, Gall L, West A y col. A decade of damage control resuscitation: new transfusion practice, new survivors, new directions. Ann Surg. 2021;273(6):1215-20.
24. Godier A, Bacus M, Kipnis E y col. Compliance with evidence-based clinical management guidelines in bleeding trauma patients. Br Anaesth.2016;117:592-600.
25. WHO. Children: improving survival and well-being [monograph on the internet]. 2020. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality#:~:text=Top%2010%20countries%20with%20the,children%20under%2D5%20years%2C%202019&text=Globally%2C%20infectious%20diseases%2C%20including%20pneumonia,death%20for%20children%20under%20five-Leeper.
26. Leeper C, McKenna C, Gaines BA. Too little too late: Hypotension and blood transfusion in the trauma bay are independent predictors of death in injured children. J Trauma Acute Care Surg. 2018;85: 674-8.
27. Davenport RA, Guerreiro M, Frith y col. Activated protein C drives the hyperfibrinolysis of acute traumatic coagulopathy. Anesthesiology. 2017;126:115-27.
28. Frith D, Goslings JC, Gaarder C y col. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. J Thromb Haemost. 2010;8:1919-25.
29. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B y col. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. Crit Care. 2023;80.
30. Hendrickson JE, Shaz BH, Pereira G y col. Coagulopathy is prevalent and associated with adverse outcomes in transfused pediatric trauma patients. J Pediatr. 2012;160:204-9.
31. Maegele M, Schöchl H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. Shock. 2014;41(Suppl 1):21-5.
32. Cap A, Hunt BJ. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. Anaesthesia. 2015;70 (Suppl 1):96-101.
33. Chang R, Cardenas JC, Wade CE y col. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. Blood. 2016;128:1043-9.
34. Maegele M, Schöchl H, Menovsky T y col. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. Lancet Neurol. 2017;16:630-47.
35. Ziegler B, Schimke C, Marchet P y col. Severe pediatric blunt trauma-successful ROTEM-guided hemostatic therapy with fibrinogen concentrate and no administration of fresh frozen plasma or platelets. Clin Appl Thromb Hemost. 2013;19:453-9.
36. Stensballe J, Henriksen HH, Johansson PI. Early haemorrhage control and management of trauma-induced coagulopathy: the importance of goal-directed therapy. Curr Opin Crit Care. 2017;23:503-10.
37. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S y col. Transfusion of plasma, platelets and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA. 2015;313:471-482.
38. Savioli G, Ceresa F, Caneva L y col. Trauma-Induced Coagulopathy: Overview of an Emerging Medical Problem from Pathophysiology to Outcomes. Medicines (Basel). 2021;8:16.
39. Caspers M, Maegele M, Frohlich M. Current strategies for hemostatic control in acute trauma hemorrhage and trauma-induced coagulopathy. Expert Rev Hematol. 2018;11:987-95.
40. Crochemore T, Görlinger K, Lance MD. Early Goal-Directed Hemostatic Therapy for Severe Acute Bleeding Management in the Intensive Care Unit: A Narrative Review. Anesth Analg. 2024;138:499-513.
41. Phillips R, Moore H, Bensard D y col. It is time for TEG in pediatric trauma: unveiling meaningful alterations in children who undergo massive transfusion. Pediatr Surg Int. 2021;37:1613-1620.
42. Wool GD, Carll T. Viscoelastic testing: Critical appraisal of new methodologies and current literature. Int J Lab Hematol. 2023;45:643-658.
43. Whitton TP, Healy WJ. Review of Thromboelastography (TEG): Medical and Surgical Applications. Ther Adv Pulm Crit Care Med. 2023;18:29768675231208426.
44. Chan KL, Summerhayes RG, Ignjatovic V y col. Reference values for kaolin-activated thromboelastography in healthy children. Anesth Analg. 2007;105:1610-13.
45. Haas T, Faraoni D. Viscoelastic testing in pediatric patients. Transfusion. 2020; 60(Suppl.6):S75-85.
46. Rizoli S, Min A, Sanchez AP y col. In trauma, conventional ROTEM and TEG results are not interchangeable but are similar in clinical applicability. Mil Med. 2016;181(Suppl. 5):117- 26.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Von Willebrand: una historia que cumple cien años

Von Willebrand: a story that turns one hundred years old.

Adriana Inés Woods.

División Química, Departamento de Hemostasia y Trombosis. Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R Castex". Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. Bs. As; Argentina

adrianawoods@gmail.com

CONFERENCIA ROUVIER

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 82-88
Octubre 2024

Palabras claves: Factor von Willebrand; enfermedad de von Willebrand; métodos diagnósticos.

Keywords: von Willebrand factor; von Willebrand disease; diagnostic methods.

Este trabajo muestra brevemente la evolución de la enfermedad de von Willebrand, desde su primera descripción a comienzos del siglo XX, su posterior autonomía como entidad independiente de la hemofilia A, a su estado actual del conocimiento, casi 1 siglo después, de la mano del gran desarrollo científico y tecnológico alcanzado en estos últimos años. También muestra cuáles han sido nuestros aportes en este tema, logrados luego de muchos años de intensa labor.

Introducción

La enfermedad de von Willebrand (VWD) es el más común de los desórdenes hemorrágicos, conociéndose una forma congénita y otra adquirida. Ambas reflejan deficiencia y/o disfunción de una proteína plasmática conocida como factor von Willebrand (VWF). Las principales funciones del VWF son: participación en la hemostasia primaria a través de su unión a plaquetas vía glicoproteína Ib (GPIb) y colágeno, y en la hemostasia secundaria a través de la unión y transporte del FVIII:C, protegiéndolo de su degradación y prolongando su vida media, y a través de favorecer la interacción plaqueta-plaqueta, vía integrina αIIb-βIII.

La historia comienza en 1926, cuando el Dr Eric von Willebrand reporta una "seudohemofilia hereditaria" en una familia en las Islas Aland (Mar Báltico, Finlandia) y que afectaba tanto a varones como a mujeres. La característica del sangrado era epistaxis e hipermenorrea[1]. Cuando junto con Jürgens describen el hallazgo en 1933, lo llamaron "trombopatía constitucional" dado que observaron también una anormalidad plaquetaria.

Muchos casos similares fueron descriptos por otros autores con diferentes nombres: seudo hemofilia hereditaria, purpura hemofiloide hereditaria, púrpura atrombocitopénica, distrofia trombocítica, púrpura trombopatica, hasta que en 1941 ya se la describe como enfermedad de von Willebrand.

A comienzos de 1950, los pacientes con VWD se describían como pacientes con FVIII (FVIII:C) bajo. Se conocía que tanto la hemofilia A como la VWD carecían de FVIII:C; aunque en aquel momento eran indistinguibles conceptualmente ya se reconocían dos diferencias importantes: el modo de herencia autosómica y síntomas de sangrado de tipo muco-cutáneo en la VWD, ligada al sexo y con sangrado muscular/articular en la hemofilia A.

Avances Tecnológicos

A comienzos de 1970 se demostró que existían dos proteínas diferentes, circulantes juntas en el plasma: una, el FVIII:C y la otra se identificó como "antígeno relacionado al FVIII"[2]. En 1972 se purificó esta fracción bajo el nombre de "factor A antihemofílico"[3]. Luego se separó esta globulina antihemofílica en dos proteínas: la fracción pequeña con actividad coagulante ($VIII_{AHF}$) y ausente en hemofílicos, y la fracción más grande ($VIII_{VWF}$)[4], que luego se designó factor von Willebrand (VWF). En 1973 se describió su origen endotelial[5] y en 1977, su origen en megacariocitos[6] y un segundo antígeno, ausente en plasma, plaquetas y células endoteliales de pacientes con VWD severo, que se denominó "von Willebrand antigen II" (VWAgII)[7], actualmente conocido como propéptido, que junto con el VWF se identificaron como pro-VWF. Por medio de electroforesis en gel de agarosa SDS-poliacrilamida y similares se detectó que el llamado VIII:Ag está formado por multímeros de diferente tamaño[8], lo que ayudó a distinguir entre los diferentes subtipos cualitativos de la enfermedad.

El desarrollo de pruebas específicas permitió cuantificar el VWF y estudiar su interacción con el FVIII, las plaquetas y el colágeno. En 1966 usando anticuerpos específicos, surgió la técnica de inmunoelectroforesis[9], ensayo que se llamó VWF:Ag (previamente: FVIII:RAg). Esta técnica fue reemplazada por otras opciones como ELISA[10], LIA[11] o CLIA.

La ristocetina, a partir de su descubrimiento en 1950 y de su fracaso como antibiótico terapéutico, se vio que inducía agregación y aglutinación plaquetaria en presencia de VWF[12]. Esto llevó al desarrollo de diversos ensayos: la agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) y el cofactor de ristocetina (VWF:RCo). La RIPA a 1,2mg/mL de ristocetina se observa disminuida o ausente en defectos cuali y cuantitativos del VWF, y aumentada en un subgrupo específico, posteriormente descripto como tipo 2B[13]. El VWF:RCo, disponible alrededor de 1977, es sensible a la disminución del VWF y también a la disminución o ausencia de los multímeros de alto peso molecular (HMWM), permitiendo diagnosticar las deficiencias cualitativas del VWF relacionadas con la interacción VWF-GPIb[14]. Este ensayo tiene limitaciones dadas por su variabilidad, poca sensibilidad a niveles muy bajos de VWF, presencia de determinadas variantes genéticas que pueden dar valores falsamente bajos frente a la ristocetina, y la dependencia de plaquetas de donantes humanos. Para superar estas limitaciones se desarrollaron métodos utilizando tecnología recombinante y partículas que imitan la GPIb. Así se desarrollaron el VWF:GPIbR que utiliza ristocetina y un fragmento nativo de GPIb[15], y el VWF:GPIbM que utiliza un fragmento de la GPIb mutado con ganancia de función[16] y no utiliza ristocetina. Los tres ensayos, VWF:RCo, VWF:GPIbR y VWF:GPIbM se conocen como ensayos de unión a la GPIb (VWF:GPIb binding assays).

En esta época se desarrollaron también métodos que posibilitaron la mejor comprensión de la interacción VWF-FVIII y que miden cuánto FVIII es capaz de unir el VWF: el VWF:FVIII *binding activity* (VWF:FVIIIB), útil para ayudar al diagnóstico del tipo 2N o Normandy[17]. La capacidad de unión del VWF al colágeno, descripta en 1986[18], se sumó como nueva herramienta para medir dicha función del VWF y ayudar al diagnóstico de variantes cualitativas. Es más sensible y reproducible que el VWF:RCo y también detecta disminución de HMWM.

En 1980, con el avance de la biología molecular y la tecnología de secuenciación del ADN, se logró clonar el gen *VWF*[19] permitiendo el diagnóstico genético de los distintos tipos y subtipos de la enfermedad, y discriminar entre casos conflictivos, resultantes de fenotipos clínicos o de laboratorio muy similares.

Clasificación de la enfermedad

La primera clasificación de la VWD surgió en 1987[20] distinguiéndose dos subtipos, designados en números romanos: a) cuantitativos, el tipo I, con déficit parcial del VWF, y el tipo severo o tipo III con déficit total del VWF, y b) los cualitativos o tipos II, a su vez subdivididos en IIA, IIC, IID, IIE y IIB.

En 1994 se propuso una nueva clasificación

simplificada que utiliza como nomenclatura números arábigos. Define defectos cuantitativos tipo 1 y tipo 3, y defectos cualitativos los tipos 2, divididos en 4 subtipos: tipo 2A (agrupa los previos IIA, IIC, IID, y 2E) con pérdida de los HMWM e intermedios (IMWM) y de la capacidad de unión a la GPIb, tipo 2B se caracteriza por ganancia de función del VWF por aumento en la afinidad por la GPIb, frecuentemente con variable disminución de HMWM y trombocitopenia, tipo 2M por pérdida de función (pérdida de afinidad por GPIb) pero normal composición multimérica, y tipo 2N por pérdida de la capacidad de unión VWF-FVIII[21]. En 2001[22] se describieron variantes genéticas causales de enfermedad (VGCEs) en el dominio A3 que alteran la unión VWF-colágeno, sin alterar su unión a la GP1b y se propone la designación de una nueva variante, el tipo 2CB. Se ha propuesto cambiar su designación a tipo 2M-C, aunque aún no hay decisión al respecto. Así para el tipo 2M se destacarían dos subtipos: tipo 2M-P para definir alteración de la unión VWF-GP1b y tipo 2M-C para definir alteración de la unión VWF-colágeno. Los tipos 2A, 2B y 2M muestran modo de herencia dominante; en el tipo 2A con VGCEs en el dominio D2 (subtipo IID) y el tipo 2N el modo de herencia es recesivo.

VWD tipo 1, VWF bajo, posible VWD: controversias

En 2003 se sostenía que el término "tipo 1" era razonable sólo en pacientes con VWF≤15UI/dL, con sangrado frecuente y herencia dominante[23], y que individuos con VWF entre 30 y 50UI/dL y síntomas leves serían considerados "VWF bajo" o "posible VWD". En 2008, el *American National Heart, Lung, and Blood Institute*, de USA (NHLBI) ha recomendado un nivel de VWF<30UI/dL para el diagnóstico de tipo 1 y otros, <40UI/dL[24]. En 2021, la guía de diagnóstico de ISTH recomienda niveles <30UI/dL sin importar el sangrado, y <50UI/dL si hay sangrado anormal, y que no se necesitan rangos de referencia ABO especifico.

Desarrollo del *bleeding* score

Con el objeto de estandarizar la cuantificación de los síntomas clínicos e identificar individuos afectados y no afectados, en 2005 se desarrolló un sistema de puntuación o *bleeding* score (BS) de los síntomas hemorrágicos, para el diagnóstico de pacientes con tipo 1 en una población adulta, llamado Vicenza, que daba puntaje a cada síntoma desde 0 a 3[25]. En 2006 surgió el llamado MCMDM-1VWD (puntuación de -1 a +4)[26], que se validó en una forma condensada en 2008[27]; el BS resultante era inversamente proporcional a los niveles de VWF, con muy buena correlación con el sistema MCMDM-1VWD. En 2009 se desarrolló un cuestionario aplicable a pacientes pediátricos, el PBQ que tenía en cuenta síntomas en recién nacidos, lactancia y primera infancia (puntuación de -1 a 4)[28]. En 2010 ISTH aprobó el llamado ISTH-BAT *(Bleeding Assesment Tool)* (puntuación de 0 a 4), actualmente en vigencia[29]. Toma como puntuación de sangrado anormal los siguientes valores: mujeres adultas: ≥6; varones adultos: ≥4; niños (sin distinción de sexo): ≥3.

Algunos aportes propios al conocimiento del VWF y la VWD

Uno de nuestros primeros aportes fue la utilidad de plasma ultrasonicado como diluyente en el VWF:RCo, en reemplazo de Tris-salino-albúmina, para mantener estables la concentración de factores plasmáticos al realizar las diluciones del plasma de referencia[30]. Esto se debe a que la ultrasonicación controlada destruye la capacidad del VWF de unirse a la GPIb.

Se ha sugerido la proteolisis in vitro como factor importante en la patogénesis del tipo 2A, y la recomendación del uso de anticoagulantes con antiproteasas para la determinación de VWF:RCo y multímeros. Para validar esta hipótesis, hemos determinado el VWF:RCo en muestras citradas con y sin antiproteasas de normales y pacientes con VWD tipos 1 y 2. No hemos detectado presencia de proteolisis in vitro que pudiera afectar los resultados del VWF:RCo[31].

Hemos evaluado la frecuencia de hemorragia mayor (HM) en cirugías en el tipo 1 (VWF:RCo 15-30UI/dL) y posible tipo 1 (VWF:RCo 31-49UI/dL) en una población de 311 pacientes con 498 procedimientos quirúrgicos. No encontramos diferencias significativas en el porcentaje de pacientes tipo 1 y posible tipo 1 que presentaron HM. No encontramos mayor frecuencia de HM en pacientes con grupo sanguíneo O. La hemorragia post exodoncia fue el episodio clínico más frecuente en pacientes con HM, pudiendo definirse como factor predictor de riesgo de HM. El BS y el número de sitios de sangrado (>3 sitios) no fueron predictores de HM. Las cesáreas y adeno-amigdalectomías fueron los eventos quirúrgicos

con mayor frecuencia de HM[32].

En un primer reporte de 2001 de nuestra casuística desde 1982 a 1999 (n=2339) describimos 91% pacientes tipo 1; 3,1% tipo 2A; 1,3% tipo severo; 1,6% probables tipo 2N; 2,7% con VWF intraplaquetario bajo y 0,3% con tipo 1+ probable tipo 2N. En pacientes con grupo sanguíneo O, los niveles de VWF:Ag fueron menores, pero no el VWF:RCo ni el tiempo de sangría, ni mayor sangrado o necesidad de transfusión que los pacientes no-O; concluimos que los pacientes con bajo VWF pero con sintomatología hemorrágica deben ser considerados como VWD independientemente del grupo sanguíneo. La prevalencia del grupo O fue del 70,5%, mayor que la frecuencia en nuestra población general (50,9%). Menorragia fue el síntoma más frecuente en mujeres mayores de 13 años[33].

En un segundo reporte de 2011 reportamos: posible tipo 1 (VWF:RCo 31-49UI/dL): 69,6%; tipo 1 (VWF:RCo 15-30UI/dL): 13,5%; tipo 1S (VWF:RCo 5-15UI/dL): 0,35%; tipo 3: 0,55%; tipo 2A: 9,5%; probables tipo 2B: 0,6%; tipo 2M: 2,5%, probables tipo 2N: 3,4%[34].También detallamos el tratamiento de la enfermedad en poblaciones especiales, como en mujeres, embarazo, y profilaxis en casos severos. Gracias a la utilización de RIPA, VWF:RCo, VWF:CB, VWFpp y multímeros del VWF, hemos diagnosticado un mayor número de pacientes y una mejor caracterización de los diferentes subtipos cualitativos de la enfermedad.

Como los pacientes posible tipo 1 mostraron BS prolongado, estudiamos cambios en el sistema fibrinolítico inducido por la infusión de desmopresina, Se correlacionó el BS con el tiempo de lisis de euglobulinas (TLE) en muestras previas, a la hora y a las 2 hs post desmopresina. En mujeres con BS≥5 se evidenció mayor actividad fibrinolítica respecto del basal. Esto no se evidenció en hombres con BS≥3, marcando diferencias relacionadas al género en la respuesta endotelial frente a estímulos como estres o drogas[35].

Desde 1998 comenzamos a desarrollar técnicas de biología molecular. Iniciamos la búsqueda de VGCEs relacionadas al tipo 2N, a través del tamizaje de los dominios D'-D3 del VWF, región de unión del FVIII:C al VWF, y que abarca los exones del 17 al 27, por medio de CSGE y luego secuenciando aquellos exones cuyas bandas electroforéticas mostraban anormalidad[36-39]. Posteriormente, estudiamos todos los exones por secuenciación directa (método de Sanger). Luego incorporamos el estudio de los exones 28 al 31 para el diagnóstico de los tipos 2A, 2M y 2B. Esto se refleja en una actualización de 2017[40] que muestra el mayor número de pacientes con tipos 2 diagnosticados: tipo 2A: 8,4%; tipo 2B: 10,3%; tipo 2M: 21,9% y tipo 2N: 3,4%. Observamos una mayor frecuencia del tipo 2M que el tipo 2A, en concordancia con lo descripto acerca de identificación errónea del tipo 2A. Nuevamente, no observamos diferencias en FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo, tiempo de sangría ni ISTH-BAT entre pacientes con grupo sanguíneo O y no-O.

Variantes genéticas causales de enfermedad observadas.

Hemos observado seis VGCE asociadas al tipo 2A, catorce al tipo 2M-P, siete al tipo 2B, cuatro al tipo 2N y dos al tipo 1[40]. Hemos descripto varias VGCE no reportadas previamente: del tipo 1: p.R1426C; del tipo 2A: p.C1272F, p.Y1542D, p.F1654L; del tipo 2M: p.F1293C, p.R1334Q, p.E1549K, p.R1564W; del tipo 2B: p.Y1258C, p.M1304V. La p.C1272F, observada en un paciente y su madre, localizada en el dominio A1 del VWF responsable del fenotipo 2A, que impide la unión S-S entre C1272 y C1458 y por consiguiente altera la estructura del loop correspondiente, y le confiere al VWF sobrevida acortada[41].

En el tipo 2N, los pacientes con p.R816W en heterocigosis, mostraban niveles de FVIII:C<10 UI/dL y ISTH-BAT prolongados, lo que sugiere un modo de herencia dominante, lo que se contradice con la descripción de herencia recesiva del tipo 2N[42]. La p.R924Q, descripta como variante genética de un solo nucleótido benigna (SNV), la hemos observado en soledad en varios pacientes con FVIII:C disminuido y tendencia hemorrágica, ausente en familiares asintomáticos y en 100 normales, por lo que planteamos su asociación con disminución del FVIII:C[39]. También la hemos descripto en combinación con la p.R1205H (tipo 1C Vicenza), con sangrado moderado-severo, cuyo FVIII:C en respuesta a la desmopresina no aumentaban acorde a lo esperado en el tipo 1C Vicenza[43].

En un niño con tipo 2M y severa sangrado severo (ISTH BAT=14), observamos en heterocigosis dos VGCEs en trans, ambas asociadas al tipo 1: la p.R1426C en el dominio A1 y la p.P1648fs*45 en el dominio A2[44]; su madre, tipo 1, es heterocigota para

p.R1426C. Esta asociación de VGCEs provocó un cambio conformacional del dominio A1 resultando en una alteración del VWF:RCo y del VWF:CB con colágeno tipo VI que tiene afinidad por el dominio A1, pero no del VWF:CB con colágeno tipo I que tiene afinidad por el dominio A3. Mediante modelado de proteínas, hemos observado que el dominio A2 también está afectado, aunque no así el dominio A3. El resultado de la combinación de ambas VGCEs mostró ser severa y el paciente quedó bajo esquema de profilaxis con concentrados de VWF.

En el tipo 2M, los pacientes con VGCEs localizadas en el dominio A1 tienen VWF:CB normal con colágeno tipo I, mientras que aquellos con VGCEs en el dominio A2 muestran VWF:CB disminuido, esto demostrado por modelado de proteínas. En estos últimos, la sumatoria de VWF:RCo y VWF:CB anormales confiere una tendencia hemorrágica más severa[45].

Hemos comparado los perfiles clínicos y de laboratorio en pacientes tipo 2A y 2M genotípicamente diagnosticados. La mayoría de las VGCEs en el tipo 2A muestran clearance aumentado del VWF y los pacientes tienen mayor frecuencia de HM y BAT más prolongado que los pacientes tipo 2M, reflejando potencialmente la ausencia de los HMWM en el tipo 2A. En el tipo 2M, las VGCEs localizadas en el dominio A1 muestran tanto síntesis disminuida como sobrevida acortada y las VGCEs en el dominio A2, sobrevida acortada. Muchas VGCEs en el tipo 2M muestran FVIII/VWF:Ag normal, lo que sugiere normal síntesis/secreción del VWF y también normal VWFpp/VWF:Ag; este hallazgo sugiere la presencia de otro mecanismo fisiopatológico no identificado, no relacionado con la síntesis/secreción ni a la sobrevida del VWF[45].

El tipo 2B presenta muchos desafíos dado que puede subdiagnosticarse, al presentar muchas veces resultados de laboratorio que sugieren un tipo 1, inclusive con normal recuento de plaquetas en sangre y HMWM. Es necesario realizar estudios específicos como RIPA a bajas concentraciones de ristocetina (RIPA-BD), ensayo de mezclas y búsqueda de VGCEs para lograr un correcto diagnóstico. Hemos analizado los parámetros clínicos y de laboratorio en 38 pacientes con tipo 2B. La VGCE más frecuente en nuestra población fue la p.V1316M. Pacientes con p.P1266L y p.R1304V se diagnosticaron como tipo 2B atípico por presentar recuento de plaquetas y perfil multimérico normales.

Hay controversias en cuanto a la concentración usada para definir RIPA-BD como positiva. La mayoría de los autores proponen usar ristocetina 0,5mg/mL. Sin embargo, 32.3% de nuestros pacientes tienen RIPA-BD negativa a esa concentración. Proponemos utilizar ristocetina 0,7mg/mL (vn≥0,8 mg/mL) y en caso de positividad buscar la dosis umbral en cada paciente. Recomendamos no descartar diagnóstico de tipo 2B en casos de recuento de plaquetas normal y VWF:RCo/VWF:Ag>0,6. Un desafío adicional se presenta en pacientes con p.R1308C, en quienes el 75% muestran RIPA-BD positiva a 0,6-0,7mg/mL, 22,2% tienen recuento de plaquetas disminuido, y el 100%, patrón multimérico normal[46]. Al respecto, hemos reportado en un Congreso de ISTH una mujer con esta VGCE en heterocigosis que en la 10° semana de embarazo y con VWF:RCo<10UI/dL no mostraba RIPA-BD a 0,7mg/mL, pero que en la semana 26, con VWF:RCo de 26 UI/dL positivizó el RIPA-BD aun a 0,4mg/mL, evidenciando necesidad de un nivel mínimo de VWF:RCo para positivizar el RIPA-BD. De otro modo, el diagnóstico de VWD2B no se habría logrado[47]. Reportamos sobrevida acortada del VWF medida por el VWFpp/VWF:Ag, que mostró estar elevado en el 67,6% de los pacientes. El VWF:CB/VWF:Ag usando colágeno tipo 1 es más discordante que VWF:RCo/VWF:Ag. Esto se debe a que el colágeno tipo 1 no se afecta por la presencia de VGCE con ganancia de función en el dominio A1[46].

Dado que el VWF es altamente polimórfico y que la VWD es muy frecuente en la población general, la interpretación clínica de las variantes genéticas en el contexto del fenotipo del paciente es un proceso largo y costoso, que involucra estudios de expresión de la proteína mutada utilizando técnicas de mutagénesis sitio-dirigida, identificación de las variantes observadas en individuos sin VWD, se han desarrollado métodos de predicción in-sílico y de modelado de proteínas que predicen la influencia de un cambio nucleotídico o aminoacídico en la calidad y/o cantidad de la proteína resultante. Estos métodos consideran diferentes características fisicoquímicas o biológicas de la proteína nativa. Esto es importante frente al hallazgo de variantes no descriptas. Para evaluar dichos métodos en el contexto de variantes en el gen VWF, hemos determinado el porcentaje de aciertos de 23 métodos in-sílico en predecir patogenicidad a VGCE y benignidad a SNVs benignas conocidas presentes en nuestros pacientes. Hemos encontrado muy buena

correlación en las predicciones realizadas. Creemos que el análisis in-sílico puede ayudar a predecir la influencia de variantes nóveles en el fenotipo de pacientes con sospecha de VWD[48].

Se ha descripto diferencias en la frecuencia alélica de SNVs benignas en el VWF en distintas etnias. Esto puede originar confusiones si no se conocen las frecuencias alélicas presentes en nuestras poblaciones, considerando la alta mezcla racial que nos caracteriza. No existen publicaciones que describan la frecuencia alélica de SNVs del VWF en nuestro país ni en nuestra región. Actualmente estamos abocados a la tarea de relevar la misma en nuestra región.

Los registros de enfermedades han demostrado ser útiles para aumentar/ampliar el conocimiento sobre una enfermedad en particular, incluyendo cambio de políticas de salud para adaptarlas a necesidades regionales. En Latino América no existen datos epidemiológicos ni conocimiento de formas de presentación ni de variantes de VWD. El Registro Latinoamericano de Pacientes con VWD (RL-VWD) fue originado por una red de centros y profesionales, como estudio retrospectivo/prospectivo, utilizando una base de datos disponible en línea, común a todos. Este proyecto se registró el 07/02/2020, con el número de registro: NCT04279717 (https:/clinicaltrials.gov/study/NCT04279717). El propósito es registrar historial de hemorragias, tratamientos utilizados, eventos hemorrágicos, respuesta a tratamientos, eventos adversos, cirugías, embarazos de pacientes con VWD en la región, investigar influencia de la VWD en la calidad de vida de los mismos. Es un estudio observacional/multicéntrico, involucra sujetos con VWD congénita o adquirida. Los datos se recopilan/gestionan utilizando herramientas electrónicas de captura de datos REDCap (Research Electronic Data Capture) alojadas en el IIHema, Academia Nacional de Medicina. Hasta la fecha, se han reclutado 691 pacientes. Este registro nos permitirá obtener información sustancial sobre VWD en nuestra región y puede servir para promover proyectos de investigación colaborativos, decidir políticas sanitarias adecuadas. Esperamos incrementar el número de centros participantes de otros países de la región.

Agradecimientos: Estos trabajos se realizaron gracias al apoyo incondicional y estímulo constante de la Dra María Angela Lázzari, lo que contribuyó en mi formación profesional y a quien le debo lo que soy.
Hago extensivo este agradecimiento a la Dra Analía Sánchez-Luceros y a todos los integrantes del Departamento de Hemostasia y Trombosis del Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R Castex" de la Academia Nacional de Medicina, donde tuve el honor de trabajar todos estos años.
Agradezco al CONICET y la Fundación "René Barón" por el apoyo recibido.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. von Willebrand EA. Hereditär pseudohemofili. Finska Lak-Salsk Handl 1926;67:87-112.
2. Zimmerman TS, Ratnoff OD, Powell AE. Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor 8 deficiency) and von Willebrand's dissase, with observations on combined deficiencies of antihemophilic factor and proaccelerin (factor V) and on an acquired circulating anticoagulant against antihemophilic factor. J Clin Invest 1971;50:244-254.
3. Bouma BN, Wiegerinck Y, Sixma JJ, Van Mourik JA, Mochtar IA. Immunological characterization of purified anti-haemophilic factor A (factor VIII) which corrects abnormal platelet retention in Von Willebrand's disease. Nat New Biol 1972;236:104-106.
4. Owen WG, Wagner RH. Antihemophilic factor: separation of an active fragment following dissociation by salts or detergents. Thromb Diath Haemorrh 1972;27:502-515.
5. Hoyer LW, De los Santos RP, Hoyer JR. Antihemophilic factor antigen. Localization in endothelial cells by immunofluorescent microscopy. J Clin Invest 1973;52:2737-2744.
6. Nachman R, Levine R, Jaffe EA. Synthesis of factor VIII antigen by cultured guinea pig megakaryocytes. J Clin Invest 1977;60:914-921.
7. Montgomery RR, Zimmerman TS. von Willebrand's disease antigen II. A new plasma and platelet antigen deficient in severe von Willebrand's disease. J Clin Invest 1978;61:1498-1507.
8. Hoyer LW, Shainoff JR. Factor VIII-related protein circulates in normal human plasma as high molecular weight multimers. Blood 1980;55:1056-1059.
9. Laurell CB. Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. Anal Biochem 1966;15:45-52.
10. Ingerslev J. A sensitive ELISA for von Willebrand factor (vWf:Ag). Scand J Clin Lab Invest 1987;47:143-149.
11. Veyradier A, Fressinaud E, Sigaud M, Wolf M, Meyer D. A new automated method for von Willebrand factor antigen measurement using latex particles Thromb Haemost 1999;81:320-321.
12. Howard MA, Firkin BG. Ristocetin-a new tool in the investigation of platelet aggregation. Thromb Diath Haemorrh 1971;26:362-369.
13. Ruggeri ZM, Pareti FI, Mannucci PM, Ciavarella N, Zimmerman TS. Heightened interaction between platelets and factor VIII/von Willebrand factor in a new subtype of von Willebrand's disease. N Engl J Med 1980;302:1047-1051.
14. Macfarlane DE, Stibbe J, Kirby EP, et al. A method for assaying von

Willebrand factor (ristocetin cofactor). Thromb Diath Haemorrh 1975; 34:306-308.

15. Vanhoorelbeke K, Cauwenberghs N, Vauterin S, et al. A reliable and reproducible ELISA method to measure ristocetin cofactor activity of von Willebrand factor. Thromb Haemost 2000;83:107-113.
16. Flood VH, Gill JC, Morateck PA, et al. Gain-of-function GPIb ELISA assay for VWF activity in the Zimmerman Program for the Molecular and Clinical Biology of VWD. Blood 2011;117:e67-74.
17. Nishino M, Girma JP, Rothschild C, Fressinaud E, Meyer D. New variant of von Willebrand disease with defective binding to factor VIII. Blood 1989;74:1591-1599.
18. Brown JE, Bosak JO. An ELISA test for the binding of von Willebrand antigen to collagen. Thromb Res 1986;43:303-311.
19. Mancuso DJ, Tuley EA, Westfield LA, et al. Structure of the gene for human von Willebrand factor. J Biol Chem 1989;264:19514-19527.
20. Zimmerman TS, Ruggeri ZM. von Willebrand disease. Hum Pathol 1987;18:140-152.
21. Sadler JE.A revised classification of von Willebrand disease. For the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 1994;71:520-525.
22. Ribba AS, Loisel I, Lavergne JM, et al. Ser968Thr mutation within the A3 domain of von Willebrand factor (VWF) in two related patients leads to a defective binding of VWF to collagen. Thromb Haemost 2001;86:848-854.
23. Sadler JE. Von Willebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease. Blood 2003;101:2089-2093.
24. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Impact of plasma von Willebrand factor levels in the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1VWD). J Thromb Haemost 2007;5:715-721.
25. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. J Thromb Haemost 2005;3:2619-2626.
26. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). J Thromb Haemost 2006;4:766-773.
27. Bowman M, Riddel J, Rand ML, et al. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. J Thromb Haemost2009;7:1418-1421.
28. Bowman M, Mundell G, Grabell J, et al. Generation and validation of the condensed MCMDM-1VWD bleeding questionnaire for von Willebrand disease. J Thromb Haemost 2008;6:2062-2066.
29. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost 2010;8:2063-2065.
30. Woods AI, Sutton NM, Kempfer A, Casillas G, Lázzari MA: Utilización del plasma ultrasonicado como diluyente en la técnica de dosificación de cofactor de ristocetina. Sangre 1985;30:999-1006.
31. Woods AI, Frontroth JP, Lázzari MA: Effect of protease inhibitors on the ristocetin cofactor activity. Rev Iberoamer Tromb Hemost 1989; 2:47-48.
32. Woods AI, Blanco AN, Chuit R, et al. Major haemorrhage related to surgery in patients with type 1 and possible type 1 von Willebrand disease. Thromb Haemost 2008;100:797-802.
33. Woods AI, Meschengieser SS, Blanco AN, et al. Clinical features and laboratory patterns in a cohort of consecutive Argentinian patients with von Willebrand`s disease. Haematologica 2001;86,420-427.
34. Woods AI, Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, et al. Diagnosis and management of von Willebrand disease in a single institution of Argentina. Semin Thromb Haemost 2011;37:568-575.
35. Woods AI, Sánchez-Luceros A, Blanco AN, Meschengieser SS. Lázzari MA. Bleeding score and fibrinolysis after DDAVP in possible type 1 VWD patients. J Thromb Haemost 2013; 11 (Supl. 2):1180. E-Poster Publication (a. 3313).
36. Carballo GA, Woods AI, Farias C, Kempfer AC, Lázzari MA. Enfermedad de von Willebrand tipo 2N. Biología molecular. Medicina (Bs As) 2002;62:442 (a 213).
37. Carballo GA, Woods AI, Kempfer AC, et al. Sustitución R924Q en una familia con leve disminución del enlace del FVIII al VWF. Medicina (Bs As) 2003;63:656(a 534).
38. Carballo GA, Woods AI, Vera E; et al. Alteraciones genéticas del factor von Willebrand en 22 miembros de una familia argentina. Medicina (Bs As) 2004; 64(supl II):189 (a 400).
39. Casais P, Carballo GA, Woods AI, et al. R924Q substitution encoded within exon 21 of the von Willebrand factor gene related to wild bleeding phenotype. Thromb Haemost 2006;96:228-230.
40. Woods AI, Kempfer AC, Paiva J, et al. Diagnosis of von Willebrand disease in Argentina: a single institution experience. Ann Blood 2017;2:22.
41. Woods AI, Sánchez-Luceros A, Kempfer AC, et al. C1272F: a novel type 2A von Willebrand's disease mutation in A1 domain; its clinical significance. Haemophilia 2012;18:112-116.
42. Woods AI, Rossetti LC, Paiva J, et al. Type 2N von Willebrand disease: Is it always a recessive trait? Thromb Res 2021;198:49-51.
43. Woods AI, Kempfer AC, Sánchez-Luceros A, et al. Clinical profile of the association of p.R1205H and p.R924Q in a patient with von Willebrand disease (letter). Haemophilia 2013;19:e180-181.
44. Woods AI, Paiva J, Kempfer AC, et al. Combined effects of two mutations in von Willebrand disease 2M phenotype. Res Pract Thromb Haemost 2017;2:162-167.
45. Woods AI, Paiva J, Primrose DM, Blanco AN, Sánchez-Luceros A. Types 2A and 2M von Willebrand disease: differences in phenotypic parameters according to the affected domain by disease-causing variants and assessment of pathophysiological mechanisms. Semin Thromb Hemost 2021;47: 862-874.
46. Woods AI, Kempfer AC, Paiva J, et al. Phenotypic parameters in genotypically selected type 2B von Willebrand Disease patients: a large single center experience including a new novel mutation. Semin Thromb Hemost 2017;43:92-100.
47. Woods AI, Sánchez-Luceros A, Alberto MF, et al. Unusual finding in laboratory tests in a pregnant patient with von Willebrand disease type 2B. J Thromb Haemost 2011; vol 9, suppl 2 (a P-MO-459).
48. Woods AI, Primrose DM, Paiva J, et al. Clinical relevance of genetic variants in the von Willebrand factor according to in-silico methods. Am J Med Genet 2023;194:e63430.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Diagnóstico de mujeres portadoras de Hemofilia, su impacto.

Diagnosis of women carriers of Hemophilia, its impact.

Mauro Davoli.

Medico Hematólogo, Director Medico de la Fundación de la Hemofilia de la Provincia de Santa Fe, Argentina.

maurodavoli1975@gmail.com

TALLER 1 - DIAGNÓSTICO Y MONITOREO DEL TRATAMIENTO EN HEMOFILIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 89-95
Octubre 2024

Palabras claves: mujer, hemofilia, portadora.

Keywords: women, haemophilia, carrier.

Introducción

Históricamente, la Hemofilia se ha considerado una enfermedad masculina, lo que ha dado lugar a la idea errónea del "Varon Enfermo" y la "Mujer portadora" esta "clasificación" decanto en que las portadoras son asintomáticas y no pueden tener hemorragias excesivas[1].

Si nos remontamos a la historia de la Hemofilia siempre se ha centrado en el varón como el principal afectado, sin darle un lugar a la afección de esta patología en la mujer. Tal vez la mayor trascendencia de esta enfermedad en la mujer fue con la reina Isabel de Inglaterra, difusión mas por su jerarquía que por su afección por posible estado de portadora, si esta seria la definición ideal en los tiempos actuales. Este poco protagonismo de la mujer portadora, a lo largo de la historia, hizo que en los últimos años se comience a replantear el impacto real de la hemofilia en la mujer. Con esta nueva mirada, un grupo de trabajo dentro de un proyecto colaborativo del Comité Cientifico y de Estandarización (SSC), de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) plantea una nueva nomeclatura con el objetivo de poder identificar aquellas pacientes que podría presentar mayor manifestaciones clínicas[1].

Los registros tanto nacionales como internacionales de mujeres con hemofilia son escasos. Es probable que las portadoras de hemofilia **estén infrarrepresentadas** en las bases de datos de vigilancia de los registros locales e internacionales. En el ultimo "Sondeo Mundial Anual 2020" de la Federación Mundial de la Hemofilia" (FMH) solo el 4 % corresponden a mujeres o niñas portadoras, esto habla de la importancia de comenzar a pensar a la mujer portadora de la misma manera que se registran a los varones.

Por cada 1 varón con hemofilia, hay 2,5 a 5 potenciales portadoras y 1,6 portadoras confirmadas, estos numeros dejan en evidencia la falta de registro de estas paciente[2,3].

Como consecuencia de la falta de identificación del estado de portadora se producen:

- Diagnósticos erróneos y tardíos en mujeres que experimentan síntomas de hemorragias.
- Prevalencia desconocida de deficiencia de FVIII

entre las mujeres.
- Pacientes menos propensas a buscar asistencia si ellas (o sus prestadores) no reconocen los síntomas o no son concientes de que existe un tratamiento medico disponible.

Todo esto repercute directamente en la busqueda del conocimiento científico sobre los objetivos terapéuticos de los niveles de factor, la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de las terapias utilizadas para abordar la hemofilia en la mujer.

NUEVAS NOMENCLATURA. (VER FIG. 1)[1]

Con el objetivo de brindar claridad a las definiciones, y poder garantizar un tratamiento óptimo, junto a una atención multidisciplinaria adecuada, en julio de 2021 se publica una comunicación de la SSC de la ISTH, donde proponen nuevas nomenclatura basadas en un proceso interactivo , donde involucro a experto en hemofilia y a grupos de pacientes junto al Comité Cientifico de Estandarización (SSC) de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH.)

Las definiciones actuales tienen en cuenta tanto el **historial personal de hemorragias** como el **nivel plasmático basal de FVIII,** de esta manera se definieron **5 categorias** clinicamente relevantes. En primer lugar se divide en **3 categorias dependiendo del nivel de factor** (de la misma manera que al varon con hemofilia), leve (5 a 40 %), moderada (1 a 5%), severa (menor 1%). Luego se agregan **2 categorias para definir el fenotipo hemorragico** cuando presentan niveles de FVIII igual o mayor al 40 %, dividiendolas **en sintomáticas y asintomáticas**, de esta manera se puden incluir aquellas portadoras de hemofilia que a pesar de tener niveles normales de factor igualmente pueden presentar mayor tendencia al sangrado, es importante destacar que en las definiciones expuesta se coloca una flecha bidireccional, entre sintomatica y no sintomatica, permitiendo destacar que el fenotipo puede cambiar a lo largo de la vida.1 Recientemente se ha propuesto un punto de corte del 50% con el objetivo de poder aumentar el acceso al diagnóstico, esto podria presentar la contra de sobre diagnosticar pacientes, dado que ese valor es el limite inferior de lo normal segun las referencias, este punto requiere mas evidencia para poder determinar un valor mas equitativo.

Un punto a tener en cuenta es aclarar que la definicion de "asintomático" se refiere al fenotipo hemorragico y no excluye el impacto psicologico que acarrea el diagnóstico en una portadora de hemofilia.

El objetivo principal de esta iniciativa es poder lograr mejorar el diagnóstico, el tratamiento, el acceso al mismo y la investigación clinica teniendo como finalidad mejorar la calidad de vida de las pacientes portadoras[1].

DIAGNOSTICO

Como se mencionó anteriormente, la evidencia demuestra que por cada varón con hemofilia se podrían encontrar entre 2,5 a 5 potenciales portadoras de las cuales **solo un tercio podrían corresponder con niveles bajos con lo cual dificultaría el diagnostico.**

Es importante definir los conceptos de potadora obligada de las potenciales portadoras.

Portadora Obligada[4]**:**
- Cualquier hija biológica de un padre con hemofilia
- Cualquier madre biológica de un menor con hemofilia que también tenga por lo menos otro familiar con hemofilia (es decir, su hermano, abuelo materno, tío, sobrino o primo) o que sea una portadora conocida de la hemofilia (es decir, su madre, hermana, abuela maternal, tía, sobrina o prima);
- Cualquier madre biológica de dos o más menores con hemofilia.

Potencial Portadora[4]**:**
- Cualquier hija, hermana, madre, abuela materna, tía, sobrina o prima biológica de una portadora de la hemofilia.
- La madre biológica de un menor con hemofilia y sin historial familiar de hemofilia o portadoras de la hemofilia conocidas.

El diagnostico tardío es lo mas frecuente, razón por la cual no hay suficientes datos sobre las niñas portadoras, no solo en las potenciales portadoras esto también transcurre con la portadoras obligadas.

En comparación con los niños la edad de diagnóstico es mucho mas tardía incluso en niñas con niveles moderados o grave de hemofilia, esta demora en el diagnóstico podría tener un impacto importante en la menarca, dado que el sangrado menstrual abundante es un de los sangrados mas importantes

e invalidantes[4].
Incluso en las mujeres con hemofilia A moderada o severa, se producen **retrasos significativos en el diagnóstico** en comparación con los hombres con síntomas y edad similares en el momento de la primera hemorragia[6].

Niveles de FVIII / IX en la mujer portadora, el diagnostico genético y el impacto en el Fenotipo.
Los niveles de factor en sangre pueden realizarse independientemente de las pruebas genéticas, en el caso de las niñas sin sangrados o con niveles descendidos de factor las pruebas genéticas podrían posponerse hasta lograr la accesibilidad.
El diagnóstico de la hemofilia A en las mujeres puede establecerse mediante la determinación de una baja actividad de coagulación del FVIII[7]. Es importante tener en cuenta que aproximadamente el 30% de las portadoras tienen una actividad de FVIII < 40 IU/dL.
Las portadoras suelen tener una copia normal del gen *F8*, y se espera que tengan **aproximadamente la mitad de la actividad del FVIII** que se encuentra en las personas sanas[8].
Sin embargo, las portadoras pueden experimentar hemorragias excesivas, incluso con niveles normales de FVIII[1,9].
Aproximadamente el **25%** de las portadoras con niveles de FVIII ≥ **50 IU/dL tienen un aumento de la hemorragia**[1].
Las portadoras que presentan niveles bajos de Factor deberian ser tratadas de la misma manera que el varon con hemofilia[4].
Es importante remarcar que se debería medir el nivel de factor ante cualquier procedimiento con riesgo de sangrado, parto, o bien que presente manifestaciones hemorrágicas a toda mujer portadora o aquella que potencialmente lo es[10,11].

Diagnostico Genetico.
Las pruebas genéticas facilitan la identificación de una potencial portadora y el diagnostico prenatal.
Durante las últimas 3 décadas, el asesoramiento genético, las pruebas de portadora y el diagnóstico prenatal de la hemofilia se han convertido en una parte integral de la atención de la hemofilia[12].
La genética juega un papel importante en los niveles bajos de factor en las mujeres. Las proteínas FVIII y FIX están codificadas por los genes *F8* y *F9* correspondientes en el cromosoma X.
La mayoría de los hombres con hemofilia son genéticamente XY (hemicigóticos para el cromosoma X) y las variantes del gen que causa la hemofilia son completamente penetrantes porque solo hay una copia del gen. Por otro lado, la mayoría de las mujeres con genotipo positivo para hemofilia son XX (heterocigotas) y tienen dos copias de los genes *F8* y *F9* . A diferencia de los hombres, las mujeres con genotipos de hemofilia suelen tener una copia genética que expresa algún factor de coagulación normal. Sin embargo, ocasionalmente la hemofilia puede ser completamente penetrante en las mujeres, como en casos de:

- Hemicigosidad debido a grandes deleciones o síndrome de Turner (X0),
- Homocigosidad o heterocigosidad compuesta que causa dos copias de genes afectados.
- Inactivación completa del cromosoma X (XCI) que conduce a silenciamiento del gen normal [1,13].
- Este proceso de inactivación aleatoria del cromosoma X se conoce como lionización. Este fenómeno es crucial para comprender cómo las mujeres portadoras de hemofilia pueden mostrar variabilidad en la expresión de la enfermedad. En las mujeres, que tienen dos cromosomas X (XX), uno de los cromosomas X se inactiva aleatoriamente en cada célula durante el desarrollo embrionario temprano. Esto significa que en algunas células, el cromosoma X que contiene el gen normal para la coagulación puede estar activo, mientras que en otras células, el cromosoma X que contiene el gen mutado asociado con la hemofilia puede estar activo.

Como resultado de la Lionización, las mujeres portadoras de hemofilia pueden tener una mezcla de células que producen factor de coagulación normal y células que producen factor de coagulación defectuoso. La proporción de células activas que contienen el cromosoma X mutado puede variar en diferentes tejidos y en diferentes momentos de la vida de una mujer, lo que puede influir en la gravedad de los síntomas de la hemofilia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Podemos dividir las manifestaciones clínicas en Generales, las cuales se comparten con los varones hemofílicos y las especificas de la mujer portadora, siendo la salud menstrual o salud reproductiva donde se presenta un gran desafío.

Históricamente hablamos de **salud articular** en los pacientes con hemofilia, destacando el impacto de la enfermedad en las articulaciones, por lo tanto, podríamos expresar el termino de **salud menstrual** o tal vez mas apropiado como **salud reproductiva**, denotando la importancia de la clínica en estos periodos de la mujer.

Hasta el momento se encuentran publicaciones que intentan mostrar la correlación entre los niveles bajos de FVIII y el riesgo de sangrado, basándose en la hipótesis que cuanto mas baja el nivel de factor mayor el riesgo de sangrado.

En un estudio internacional a gran escala, los investigadores del Panel Global Emerging Hemostasis (GEHEP) encontraron que el puntaje medio ISTH-BAT en 168 portadoras de hemofilia fue de 5,7 en comparación con 1,4 en los controles de la misma edad ($P < .0001$). evidenciando el comportamiento hemorragico y al mismo tiempo la utilidad de los cuestionarios de sangrados[14]. Los síntomas informados con mayor frecuencia en esta cohorte fueron sangrado menstrual abundante, sangrado de la cavidad oral, sangrado después de la extracción dental y hemorragia posparto.

a) Manifestaciones Clínicas Generales.

- **Hemartrosis:**

Si bien la evidencia es escasa en comparación con la población masculina, los diferentes centros de referencia comienzan a intentar reflejar el impacto en la mujer en la salud articular. Las mujeres con déficit severo de FVIII / IX presentarían hemorragias articulares con la misma frecuencia que los hombres con el mismo nivel de severidad. Se encuentran publicaciones que muestran que esta afección podría estar entre el 4% al 19 % e incluso algunas de ellas podrían experimentar sangrados subclínicos[15].Todavía falta generar mas evidencia al respecto, pero las nuevas herramientas como la ecografía podrán ayudar a esclarecer estos interrogantes de la misma manera que en los varones.

- Hemorragia mucocutánea excesiva[1,16].
- Hemorragia después de una intervención dental o quirúrgica[1,4].

b) Manifestaciones Clínicas Especificas.

- Sangrado menstrual abundante (SMA) y dolor asociado[1,4].
- El sangrado menstrual excesivo / prolongado crea una carga única para las portadoras de hemofilia[17].
- El 20% de las mujeres que acuden al ginecólogo con sangrado menstrual abundante tienen un trastorno hemorrágico subyacente[4].
- En una revisión retrospectiva en EE.UU. donde se evaluaron las historias clínicas (año 2012 al 2018) de 31 mujeres con hemofilia se evidencio una duracion promedio del sangrado mestrual de 7 dias al mes (media 6-28) donde los primeros 3 dias fueron los mas abundantes (media 2 – 12), lo interesante de esta revisión fúe que el 36 % (11/31) requirio algun tipo de tratamiento[17].
- Hemorragia perimenopáusica[16]
- Hemorragia durante el parto[3,4]

Un enfoque de diagnóstico precoz puede prevenir complicaciones no deseadas del embarazo en portadoras de hemofilia, las cuales deben ser manejadas por un equipo multidisciplinario en un Centro de Tratamiento para la Hemofilia (CTH).

Se estima que dos tercios de las portadoras embarazadas no tienen contacto con atención especializada en un CTH antes del parto[1].

En las no portadoras, se produce un **aumento fisiológico de los niveles de FVIII durante el embarazo**[18,19] a diferencia de las portadoras embarazadas donde los niveles bajos de FVIII pueden aumentar hasta el rango normal durante el embarazo[1,17] sin embargo los niveles pueden no alcanzar **los del embarazo normal dado que los niveles no se incrementan en todas las pacientes**[20,21].

Las personas con variantes del dominio A1 del gen *F8* no suelen aumentar los niveles de FVIII durante el embarazo[21].

Incluso con niveles de FVIII >50 IU/dL en el 3er trimestre, las portadoras pueden experimentar **hemorragias anormales** durante el parto[1,21].

DIRECTRICES DE LA WFH PARA LA GESTIÓN DEL EMBARAZO EN PORTADORAS DE HEMOFILIA A[4].

Asesoramiento: A las portadoras de hemofilia se les debe ofrecer asesoramiento que incluya las implicaciones y opciones en materia de reproducción

Análisis de los niveles de FVIII: Evaluar los niveles de FVIII en el 3er trimestre de embarazo para valorar su riesgo de hemorragia durante el parto y el posparto

Atención especializada: El parto debe realizarse en un hospital con acceso a especialistas en hemofilia, donde las complicaciones durante el parto puedan

tratarse con prontitud.
Control de la PPH: Control de la PPH primaria y secundaria, y tratamiento hemostático adecuado.

Manejo hemostático del parto:
La recomendación histórica del manejo hemostático del parto es que toda paciente que presente un nivel de factor VIII / IX por debajo del 50 % en el ultimo trimestre (cuanto mas cerca del parto mejor Ej. Semana 36) deberá realizar tratamiento, ya sea con FVIII o IX, con el objetivo de elevar ese porcentaje y por consiguiente disminuir el riesgo hemorrágico[22].
La desmopresina, si no esta contraindicada, por alguna otra causa, también seria una opción de tratamiento.
En cuanto al tratamiento, tanto la dosis, la elección del producto, la duración del mismo se basan en opiniones de expertos o en trabajo observacionales.
- Hemorragia posparto (HPP)[1,4].

Las mujeres portadoras tienen mayor riesgo de padecer HPP que las no portadoras[4,8].
Existe evidencia que no hay una buena correlacion entre la HPP y los niveles de factor en el ultimo trimestre del embarazo, por esta razon se deben coinciderar de alto tiesgo de sangrado.
Los niveles de FVIII en las portadoras de hemofilia disminuyen rápidamente después del parto, volviendo por lo general a los niveles previos al embarazo a los 7-10 días del parto[4], pudiendo alcanzan el valor basal aproximadamente 3 semanas después del parto[24].
Las portadoras deben ser vigiladas para detectar hemorragias posparto, ya que pueden producirse hasta 35 días después del parto[4].
Se considera a la HPP tardía o secundaria a la que se efectúa entre 24 hs. y 6 semanas PP[24].

RIESGOS FETALES Y NEONATALES DURANTE EL PARTO

Sabemos que alrededor de 30 % podrían ser mutaciones espontaneas, en este caso es muy difícil de prever, pero en el restante de lo casos son consecuencia de una herencia conocida, es en estos casos que se deben realizar todas las medidas que estén a nuestro alcance para poder evitar complicaciones.

MANEJO INTEGRAL Y APOYO PSICOSOCIAL.

Las mujeres portadoras de hemofilia deben recibir atención integral de un equipo multidisciplinario que incluya hematólogos, ginecólogos y otros especialistas según sea necesario. Este enfoque asegura un manejo óptimo de las complicaciones hemorrágicas y mejora la calidad de vida de las portadoras.
Es fundamental proporcionar educación y apoyo tanto a las portadoras como a sus familias. Esto incluye información sobre la condición, sus implicaciones y estrategias de manejo adecuadas para los episodios hemorrágicos. El acceso a grupos de apoyo y recursos educativos puede ser de gran ayuda.
El apoyo psicosocial es tal vez el aspecto mas trabajado en la mujer portadora de hemofilia, esto es debido al sentimiento de culpa que presenta una madre "portadora" que le trasmite la "enfermedad" a su hijo varón y este la padece. Esta problemática se ha trabajado en la mayoría de los CTH, dejando, en parte la visión integral de la mujer.

TRATAMIENTO

La llegada de las nuevas terapias han tenido un impacto positivo importante en el tratamiento de los pacientes varones con hemofilia, pero lamentablemente por ausencia en la incorporacion en los estudios clinicos y ante la falta de reconocimiento de la necesidad de un tratamiento, las niñas y mujeres con hemofilia no tuvieron el mismo impacto[26].
La falta de registros a nivel nacional hace que no podamos tener un analisis certero del estado actual de las pacientes portadoras.
La base de datos de la organización de medicos de centros de hemofilia del Reino Unido (UKHCDO), evidencia que de los tratamiento en mujeres con hemofilia A tratadas durante el año 2019/20, sólo una **pequeña proporción** de mujeres portadoras de hemofilia A recibieron tratamiento en ese periodo de tiempo[27].

a. De 2282 portadores de hemofilia A en el registro, **83 (4%) recibieron tratamiento el 96% restante no recibio tratamiento.**
b. De los 83 pacientes tratados, 54 (65%) recibieron concentrado de FVIII.
c. La mayoría de las mujeres registradas en la base de datos UKHCDO que requerían tratamiento recibieron FVIII.

OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LAS PORTADORAS DE HEMOFILIA A[4]

- **Desmopresina:**
- Aumenta los niveles plasmáticos endógenos de FVIII[1]

- No funciona para todas las portadoras[2]
- Requiere restriccion hidrica.

Concentrados de FVIII:
- **Reemplaza el FVIII faltante** en las pacientes con bajo nivel de actividad del FVIII[1]
- Puede utilizarse para el tratamiento a demanda de hemorragias o como profilaxis[3]

Antifibrinolíticos:
- Previene la formación de coágulos en partes del cuerpo como el **útero y la boca**[1,3]
- Incluye ácido tranexámico y ácido aminocaproico[2]

Terapia hormonal:
- Puede ayudar a controlar **el sangrado menstrual abundante**[3]
- Incluye los anticonceptivos hormonales combinados (orales, dérmicos, vaginales) y el dispositivo/sistema intrauterino liberador de levonorgestrel[3].

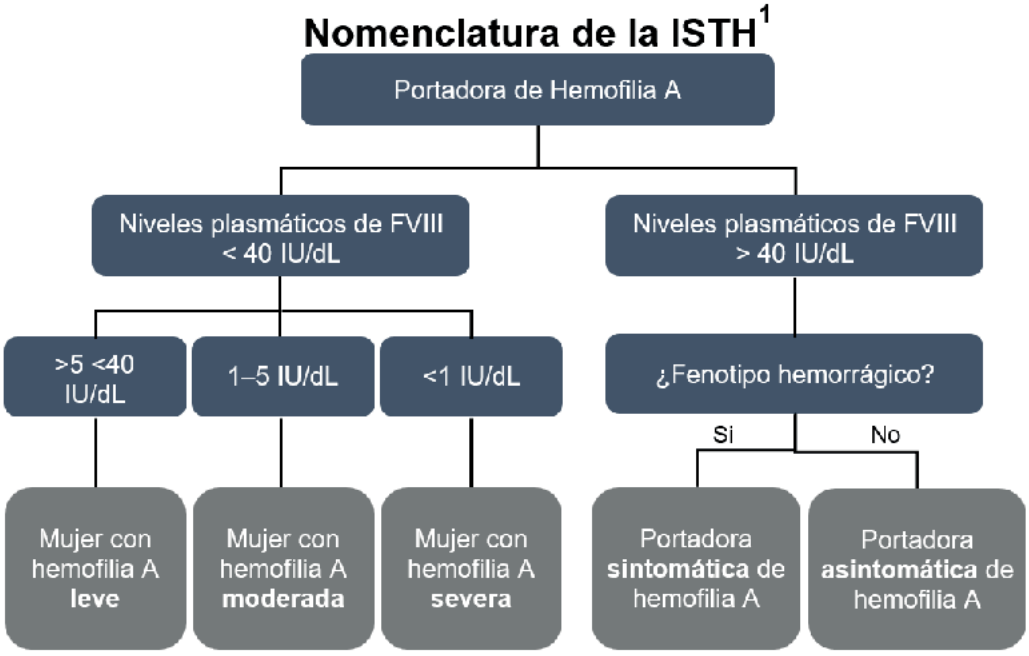
CONCLUSIONES

La hemofilia en mujeres portadoras está subvalorada y existen lagunas en el conocimiento y la investigación, si bien en los ultimos años se la reconoce mucho mas que en tiempos pasados, no dejando de ser un desafio constante.

Las directrices actuales de tratamiento para mujeres con hemofilia son limitadas.

Las mujeres portadoras de hemofilia enfrentan desafíos únicos debido a su condición genética y a la pobre relevancia que tuvieron a lo largo de la historia. Es esencial un diagnóstico temprano y un manejo adecuado con el objetivo de prevenir complicaciones y mejorar su calidad de vida. La atención integral, el uso de tratamientos específicos y la educación continua son fundamentales para el manejo exitoso de esta condición.

Si bien es cierto que todavía se requiere mas evidencia sobre el abordaje multidisciplinario de la mujer portadora, en estos últimos años ha tenido la mirada de la comunidad científica y sobre todo de los CTH, evidenciando un cambio en el contexto situacional.



Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Van Galen KPM, D'oiron R, James P, et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: communication from the ssc of the isth. *J Thromb Haemost.* 2021;19(8):1883-1887.
2. Kasper CK, Lin JC. How many carriers are there? *Haemophilia*. 2010; 16(5): 842
3. Van GK, Lavin M, Skouw-Rasmussen N, Fischer K, y col. European Haemo- philia Consortium (EHC) and the European Association for Haemo- philia and Allied Disorders (EAHAD). European principles of care for women and girls with inherited bleeding disorders. Haemophilia. 2021;27:837–47.
4. Srivastava A, y col.; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: Haemophilia. 2021 Jul;27(4):699. doi: 10.1111/hae.14308. PMID: 32744769.
5. Lambert C, Meité ND, Sanogo I, et al. Hemophilia carrier's awareness, diagnosis, and management in emerging countries: a cross-sectional study in Côte d'Ivoire (Ivory Coast). Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):26.
6. Weyand AC, James PD. Sexism in the management of bleeding disorders. Res Pract Thromb Haemost. 2021;5:51–4.
7. Konkle BA et al. *Hemophilia* A. In: Adam MP et al, editors. GeneReviews®, 1993-2022.
8. Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Ljung R, Baghaei F. Clotting factor level is not a good predictor of bleeding in carriers of haemophilia A and B. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014; 25(5): 471-475.
9. Cygan PH, Kouides PA. Regulation and importance of factor VIII levels in hemophilia A carriers. Curr Opin Hematol. 2021, 28:315-22.
10. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
11. Ljung R, Tedgard U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(1):31-36.
12. Tedgard U. Carrier testing and prenatal diagnosis of haemophilia—utilisation and psychological consequences. *Haemophilia*. 1998;4: 365-369.
13. Johnsen JM, Fletcher SN, Dove A, et al. Results of genetic analysis of 11 341 participants enrolled in the my life, our future hemophilia genotyping initiative in the United States. *J Thromb Haemost*. 2022; 20(9): 2022-2034.
14. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*. 2016; 22(6): 912-918.
15. Gilbert L, Rollins L, Hilmes M, et al. *Haemophilia* A carriers demonstrate pathological and radiological evidence of structural joint changes. Haemophilia. 2014; 20(6): e426-e429.
16. D'Oiron R, O'Brien S, James AH. Women and girls with haemophilia: Lessons learned. Haemophilia. 2021 Feb;27 Suppl 3:75-81. doi: 10.1111/hae.14094. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32985086.
17. Chaudhury, A., y col. (2021), Women and girls with haemophilia and bleeding tendencies: Outcomes related to menstruation, pregnancy, surgery and other bleeding episodes from a retrospective chart review. Haemophilia, 27: 293-304.
18. Mauser-Bunschoten EP. Symptomatic carriers of Heamophilia. *WFH Monograph* 2008; Dec. Nº. 46
19. Drury-Stewart DN, Lannert KW, Chung DW, Teramura GT, Zimring JC, Konkle BA, y col. Complex changes in von Willebrand factor-associated parameters are acquired during uncomplicated pregnancy. PLoS One. 2014 Nov 19;9(11):e112935. doi: 10.1371/journal.pone.0112935. PMID: 25409031; PMCID: PMC4237360.
20. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. Haemophilia. 2008 Jan;14(1):56-64. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01561.x. Epub 2007 Oct 18. PMID: 17941828.
21. Collins AEI, Curry N, Raza-Burton S, et al. Factor viii levels and bleeding according to factor 8 (f8) mutation in pregnant carriers of haemophilia a: a multicentre retrospective cohort study. *Br J Haematol.* 2021;193(2):397-400.
22. Leduc D, Senikas V, No LAB. 235-Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018; 40(12): e841-e855
23. Miesbach W, Alesci S, Geisen C, Oldenburg J. Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A. *Haemophilia*. 2011; 17(2): 246-251.
24. James AH, Konkle BA, Kouides P, et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemophilia*. 2015; 21(1): 81-87.
25. Fletcher S, Grotegut CA, James AH. Lochia patterns among normal women: a systematic review. *J Womens Health (Larchmt).* 2012; 21(12): 1290-1294.
26. Hermans C, Krumb E, Rotellini D, Pierce GF. The underevaluated impacts of the therapeutic revolution of hemophilia on women and girls. J Thromb Haemost. 2024 Apr;22(4):915-918.
27. Informe Anual 2020 de la UKHCDO y Estadísticas de Trastornos Hemorrágicos para 2019/2020. Disponible en: http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2021/03/UKHCDO-Annual-Report-2020-2019-20-Data_FINAL.pdf. Consultado el 01.08.24.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Aporte de la genética molecular en las discrepancias fenotipo/genotipo

Contribution of molecular genetics to phenotype/genotype discrepancies

Liliana Rossetti.

Laboratorio de Genética Molecular de la Hemofilia. Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET - Academia Nacional de Medicina, Bs. As; Argentina.

lilianarossetti@yahoo.com.ar

TALLER 1 - DIAGNÓSTICO Y MONITOREO DEL TRATAMIENTO EN HEMOFILIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 96-99
Octubre 2024

Palabras claves: Hemofilia A,
Genotipo-*F8*,
factor VIII,
discrepancia entre el ensayo cromogénico y de una etapa.

Keywords: Hemophilia A,
F8-genotype,
factor VIII,
one-stage and chromogenic assay discrepancy.

Introducción

La hemofilia A y B son trastornos hereditarios poco frecuentes de la coagulación que resultan de una deficiencia del factor de coagulación VIII (FVIII) o del factor IX (FIX), respectivamente. El diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos hemorrágicos se basan principalmente en el nivel de actividad residual del factor endógeno que determina su clasificación como severa (<1 UI/dL), moderada (1-5 UI/dL) o leve (>5-40 UI/dL)[1].

El diagnóstico preciso de la hemofilia es esencial para orientar el tratamiento adecuado de las personas que viven con hemofilia (PcH) y solo se puede realizar con el apoyo de un servicio de laboratorio integral[2]. La probabilidad de hemorragias articulares espontáneas disminuye con un aumento de la actividad del FVIII. Dado que tan solo tres hemorragias articulares consecutivas pueden exponer las articulaciones a un daño irreversible[3], la terapia de reemplazo de factores actual apunta a lograr una estrategia de cero hemorragias.

La determinación de la actividad del FVIII (FVIII-I:C) se utiliza en el diagnóstico, clasificación y monitoreo de HA. Categorizar correctamente al paciente en Hemofilia severa, moderada o leve es importante para seleccionar el tratamiento adecuado[4].

La determinación puede realizarse por el método Coagulométrico en una etapa, o por el método Cromogénico. El ensayo de una etapa o método Coagulométrico (FVIIIcoag) ha sido el más ampliamente adoptado[5]. En este ensayo, se mezclan el plasma del paciente, el plasma deficiente del factor de coagulación de interés y los reactivos y el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) resultante se compara con una curva de calibración de diluciones seriadas de plasma de referencia[6]. El ensayo cromogénico (FVIIIcro) ha estado disponible con menor frecuencia, ya que generalmente se percibe como

más costoso y técnicamente complejo[5]. Este ensayo mide la capacidad del FVIII para generar FX activado (FXa) y abarca 2 etapas. En la primera etapa, se agregan reactivos al plasma del paciente, lo que conduce a la activación del FX. En la segunda etapa, se mide la cantidad de FXa producida a través de su acción sobre un sustrato cromogénico. La intensidad del color generada es proporcional al nivel de FVIII que estaba presente[6] en comparación con una curva de calibración a partir de diluciones seriadas de plasma de referencia. Dado que todos los reactivos están en exceso, en este método la absorbancia obtenida depende solamente de la concentración de FVIII en la muestra.

Discrepancias entre FVIIIcoag y FVIIIcro

La medición de la actividad del FVIII con FVIIIcoag y FVIIIcro puede proporcionar resultados comparables, pero se producen discrepancias entre los dos tipos de ensayo en diversas circunstancias. Estas incluyen mediciones de la actividad del FVIII en pacientes con fenotipos específicos de hemofilia A o variantes genéticas, y cuando se analizan concentrados de pdFVIII (FVIII derivado plasmático) de alta pureza y productos de rFVIII (FVIII recombinante). Las discrepancias pueden verse exacerbadas por modificaciones del rFVIII, como la BDD (dominio B delecionado), la longitud del enlazador del dominio B y las tecnologías diseñadas para mejorar la farmacocinética del rFVIII, incluida la PEGilación (PEG: polietilen-glicol)[7].

Pacientes con hemofilia A no-severa

La literatura actual sugiere que alrededor de un tercio de las personas con hemofilia A no-severa (HA moderadas y leves) muestran resultados discrepantes entre el FVIIIcoag y el FVIIIcro, aunque se observa una alta heterogeneidad entre los estudios. El Comité Científico y de Normalización (SSC) de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) definió una razón de >2,0 o <0,5 como discrepante[8], aunque otros estudios también han utilizado otras definiciones (es decir, basadas en una diferencia absoluta >10 UI/dL o una razón >1,5 o <0,6). Clásicamente, el ensayo FVIIIcro mide niveles de actividad de FVIII más bajos que el ensayo FVIIIcoag, pero también se ha informado de discrepancia inversa, donde los resultados de FVIIIcoag son más bajos que los de FVIIIcro.

Estudios previos demostraron una correlación entre la presencia de discrepancia en el ensayo y variantes específicas en el gen F8, lo que respalda la hipótesis de una base genética subyacente a la discrepancia en el ensayo. En general, los niveles más bajos en FVIIIcro en comparación con FVIIIcoag se asociaron con variantes missense que resultan en una estabilidad reducida de la proteína FVIII. En personas con niveles más bajos observados por FVIIIcoag en comparación con FVIIIcro, las variantes se localizan con frecuencia en sitios funcionales de la proteína FVIII relacionados con la activación de la trombina, uniéndose así al FIX activado (FIXa) o al factor de von Willebrand (VWF). Los factores Los factores que se sabe que dan lugar a discrepancias en los ensayos se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Factores asociados a discrepancias entre el ensayo de coagulación de una etapa (FVIIIcoag) y el ensayo de sustrato cromogénico (FVIIIcro) para la determinación de la actividad del FVIII

Factor	FVIIIcro/FVIIIcoag ratio	Causas de discrepancia
Variantes específicas *Missense en F8*		
Localizadas en las interfaces de los dominios A1–A2–A3	≤ 0.5	Estas variantes están asociadas con una estabilidad reducida del heterodímero del FVIII y del heterotrímero del FVIIIa
		El efecto se minimiza en el FVIIIcoag, mientras que la incubación realizada durante el primer paso del FVIIIcro favorece una mayor tasa de disociación de A2, lo que conduce a una reducción de la actividad del FVIII observada
Localizadas cerca o dentro de los sitios de escisión de la trombina, de unión del FIX o del VWF	≥ 2.0	Estas variantes afectan la activación de la trombina o la unión del FVIII a FIXa o VWF
		El FVIIIcoag es sensible a alteraciones en la unión de la trombina o la escisión del FVIII, mientras que el FVIIIcro no lo es

FIXa, FIX activado; FVIIIa, FVIII activado; VWF, factor de von Willebrand

Se ha observado una actividad menor del FVIII (≥ 2 veces la diferencia) cuando se mide con el FVIIIcro en comparación con el FVIIIcoag se asocia con la presencia de variantes sin sentido o *missense* localizadas en las interfaces de los dominios A1–A2–A3, p. ej. p.Arg546Trp, p.Arg550Gly y p.Arg550His, p.Asn713Ile y p.His1973Leu. Estas variantes están asociadas con reducciones en la estabilidad del heterodímero de FVIII y el dominio A2 en el heterotrímero activado (FVIIIa), y la interrupción de las interacciones proteína-proteína entre dominios. Como el FVIIIa solo se genera una vez que se han añadido iones de calcio durante la etapa final de coagulación rápida del FVIIIcoag, se minimiza el efecto de la inestabilidad del heterotrímero de FVIIIa. Por el contrario, durante la incubación del primer paso del FVIIIcro, en el que el FVIII se activa proteolíticamente para formar FVIIIa, se favorece una mayor tasa de disociación de A2 y, por lo tanto, tendería a reducir la actividad observada del FVIII. Los pacientes con variantes como p.Tyr365Cys y p.Glu739Lys muestran niveles más altos de actividad del FVIII con el FVIIIcro que con el FVIIIcoag.

La mayoría de las variantes asociadas con este tipo de discrepancia se encuentran cerca o dentro de los sitios de escisión de la trombina, o sitios de unión del FIX o del VWF, y por lo tanto afectan la activación de la trombina o la unión del FVIII al FIXa o al VWF.

En el FVIIIcoag, las concentraciones fisiológicas de trombina formadas inicialmente activan el FVIII en un corto período de tiempo, lo que hace que el ensayo sea sensible a cualquier alteración en la unión de la trombina o la escisión del FVIII. Por el contrario, el requisito de incubación en el FVIIIcro significa que los cambios en la afinidad de la trombina por el FVIII y/o los cambios en la cinética de activación del FVIII serán superados por el exceso de trombina que activa el FVIII diluido.

En la mayoría de los casos de hemofilia A, la actividad del FVIII medida con cualquiera de los dos ensayos es lo suficientemente baja como para que se realice el diagnóstico correcto. Sin embargo, aproximadamente el 5-10% de los pacientes con hemofilia A leve muestran una actividad del FVIII dentro del rango normal cuando se mide con un tipo de ensayo, pero una actividad del FVIII menor cuando se mide con el otro.

En estos pacientes, el diagnóstico puede pasar inadvertido si solo se utiliza un ensayo. En la mayoría de los casos, el fenotipo clínico se correlaciona más estrechamente con la actividad más baja del FVIII obtenida de cualquiera de estos ensayos, pero se han documentado excepciones. Por lo tanto, se recomienda el uso combinado de la FVIIIcoag y la FVIIIcro para el diagnóstico de hemofilia A leve[7,9].

Características principales, ventajas y limitaciones del ensayo de coagulación de una etapa (FVIIIcoag) y del ensayo de sustrato cromogénico (FVIIIcro) para la determinación de la actividad del FVIII

El ensayo FVIIIcoag mide la capacidad del plasma de referencia para acortar el APTT del plasma hemofílico, el procedimiento es de una etapa, utiliza concentraciones fisiológicas de factores de coagulación distintos del FVIII. Está recomendado por la FDA de EE. UU. como método de referencia para la asignación de potencia del FVIII. Es simple y rápido, económico y fácil de automatizar. Ampliamente utilizado para el seguimiento clínico. Detecta algunas variantes de hemofilia leve en las que el resultado de FVIIIcoag es inferior al resultado de FVIIIcro. Pueden considerarse como limitaciones, que es sensible a la activación de FVIII, existen gran variedad de kits de ensayo, reactivos, condiciones de ensayo y analizadores que pueden dar lugar a una alta variabilidad entre laboratorios. Es sensible al lupus AC, heparina, medicamentos DOAC e impurezas lipídicas. Menos sensible a bajas concentraciones de FVIII, sobreestima la actividad de FVIII en algunos pacientes con un fenotipo de hemofilia leve A

El ensayo FVIIIcro, mide la capacidad de FVIII para actuar como cofactor para que FIX active FX, el procedimiento es de dos etapas: generación de FXa seguida de reacción de FXa con un sustrato cromogénico y medición fotométrica. Concentraciones altamente diluidas de factores de coagulación. Recomendado por la EMA como método de referencia para la asignación de potencia de FVIII. No sensible a la activación de FVIII. No se requiere plasma deficiente en FVIII. Es adecuado en todas las concentraciones de FVIII, además es insensible al AC del lupus. Presenta menor variabilidad interlaboratorio que el FVIIIcoag; detecta algunas variantes de hemofilia leve en las que el resultado del FVIIIcro es menor que el resultado del FVIIIcoag. Pueden considerarse como limitaciones, que es más caro que el FVIIIcoag; no se utiliza tan ampliamente como el

FVIIIcoag, en particular para diagnóstico y seguimiento. Se percibe como más difícil de automatizar que el FVIIIcoag. Se percibe como técnicamente complejo. Sobreestima la actividad del FVIII en algunos pacientes con un fenotipo de hemofilia A leve. Es sensible a los fármacos DOAC.

Perspectivas y Conclusiones

Según las guías internacionales, todos los laboratorios de coagulación de centros de hemofilia deberían utilizar ambos métodos para la determinación de la actividad del FVIII, sobre todo porque el 10-15% de los pacientes con HA leve (genéticamente confirmados), muestran valores más bajos por el método cromogénico. Adicionalmente, en el tratamiento de la hemofilia, la introducción de nuevas moléculas recombinantes modificadas de FVIII y nuevos enfoques alternativos como anticuerpos miméticos (Emicizumab ACE910), aumentan la necesidad de que los laboratorios introduzcan el ensayo cromogénico como un ensayo de rutina[4].

En pacientes que tienen hemofilia A leve o moderada con una discrepancia FVIIIcoag - FVIIIcro, la reevaluación del fenotipo hemorrágico del paciente y la correlación con la relación FVIIIcoag/FVIIIcro pueden ser útiles para ayudar a determinar si puede ser necesario un cambio en el enfoque del tratamiento.

La determinación temprana de esta reasignación de severidad clínica (de HA moderada-leve a HA severa) por el reconocimiento molecular de la variante missense específica tiene un valor muy importante para, optimizar tanto el tratamiento adecuado a las necesidades de cada paciente como la asignación de los recursos indispensables para llevarlo a cabo.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, y col. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014; 12:1935–9.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, y col. Guidelines for the management of hemophilia 3rd edition. Haemophilia. 2020;26:1-158.
3. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, y col. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. Haemophilia. 2011;17:41-44.
4. Sueldo E, Duboscq C, Arias M. Validación del ensayo FVIII:C cromogénico en una plataforma automatizada. Acta Bioquím Clín Latinoam 2020; 54 (2): 000-0
5. Kitchen S, Signer-Romero K, Key NS. Current laboratory practices in the diagnosis and management of haemophilia: a global assessment. Haemophilia. 2015;21:550–7.
6. Marlar RA, Strandberg K, Shima M, y col. Clinical utility and impact of the use of the chromogenic vs one-stage factor activity assays in haemophilia A and B. Eur J Haematol. 2020;104:3–14.
7. Peyvandi F, Oldenburg J, Friedman KD. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. J Thromb Haemost 2016; 14: 248–61.
8. Makris M, Oldenburg J, Mauser-Bunschoten EP, y col. The definition, diagnosis and management of mild hemophilia A: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018;16:2530–3.
9. Peyvandi F, Kenet G, Pekrul I, y col. Laboratory testing in hemophilia: Impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays. J Thromb Haemost. 2020;18:1242–1255.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Monitoreo del tratamiento en Hemofilia

Treatment monitoring in Hemophilia

Rodolfo Emanuel Sueldo.

Laboratorio de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Oncología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

rsueldo@garrahan.gov.ar

TALLER 1 - DIAGNÓSTICO Y MONITOREO DEL TRATAMIENTO EN HEMOFILIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 100-112
Octubre 2024

Palabras claves: monitoreo, tratamiento, Hemofilia.

Keywords: monitoring, treatment, Hemophilia.

La Hemofilia congénita, A (HA, deficiencia del Factor VIII) y B (HB, deficiencia del Factor IX), son trastornos hemorrágicos ligados al cromosoma X.
La terapia sustitutiva ha sido, hasta hace poco, un pilar en el tratamiento de la hemofilia con el fin de reducir el riesgo de hemorragias graves y complicaciones de la artropatía crónica invalidante. Este tratamiento requiere de administraciones endovenosas frecuentes, lo cual dificulta el cumplimiento terapéutico y su costo restringe el acceso a la terapia para muchos pacientes en el mundo. El tratamiento sustitutivo conlleva un riesgo de desarrollo de inhibidores que afecta negativamente a la prevención de las hemorragias. Antes de la última década, el tratamiento de la hemofilia se realizaba con concentrados de Factor VIII o Factor IX derivados del plasma (dp) o recombinantes (r) de vida media estándar (SHL). Las modificaciones de las moléculas de rFVIII o rFIX han extendido la vida media de los productos en la circulación (EHL), en aproximadamente 1,5 veces en el caso del FVIII y hasta 5 veces para el FIX. Su uso permite alcanzar y mantener niveles más altos del factor con un menor número de infusiones.
Las nuevas terapias no sustitutivas, que se administran por vía subcutánea, permiten una profilaxis eficaz en presencia o ausencia de inhibidores, ya sea mimetizando la función procoagulante de los factores de coagulación (ej. anticuerpos biespecíficos miméticos del FVIIIa) o dirigiéndose a los inhibidores naturales de la coagulación (ej. Antitrombina, inhibidor de la vía del Factor Tisular o Proteína C activada).
Actualmente, la terapia génica ofrece la posibilidad de que, con una única infusión endovenosa, se obtenga una expresión estable de concentraciones de FVIII/FIX lo suficientemente elevadas como para no requerir de una profilaxis periódica[1].
A continuación, las tablas 1, 2 y 3 muestran las moléculas que se mencionan en este resumen.

Monitoreo de las terapias sustitutivas:
En la terapia sustitutiva, conocer la respuesta farmacocinética de un paciente a la infusión de un factor es fundamental para adaptar el tratamiento a las necesidades de cada paciente. Una recuperación y/o una vida media menor a la esperada del factor infundido podría ser un indicador de la presencia de inhibidor. La farmacocinética del factor infundido

Tabla1. Productos de rFVIII dominio B modificados y de vida media extendida. Productos de rFIX y de vida media extendida.

Terapias sustitutivas			
Tipo de Producto	**Marca comercial**	**Principio activo**	**Compañía farmacéutica**
rFVIII de vida media estándar, dominio B modificado	Refacto® AF/Xyntha®	Moroctocog alfa	Pfizer
	NovoEight®	Turoctocog alfa	Novo Nordisk
	Nuwiq®	Simoctocog alfa	Octapharma
	Afstyla®	Lonoctocog alfa	CSL Behring
rFVIII de vida media extendida	Elocta®/Eloctate®	Efmoroctocog alfa	Swedish Orphan Biovitrum (Sobi)
	Esperoct®	Turoctocog alfa pegol	Novo Nordisk
	Jivi®	Damoctocog alfa pegol (BAY94-9027)	Bayer
	Adynovi®/Adynovate®	Rurioctocog alfa pegol	Shire
	ALTUVIIIO™	Efanesoctocog alfa	Swedish Orphan Biovitrum (Sobi)
rFIX de vida media estándar	Rixubis®	Nonacog gamma	Shire
	Benefix®	Nonacog alfa	Pfizer
rFIX de vida media extendida	Alprolix®	Eftrenonacog alfa	Swedish Orphan Biovitrum (Sobi)
	Idelvion®	Albutrepenonacog alfa	CSL Behring
	Refixia®	Nonacog beta pegol	Novo Nordisk

Tabla2. Productos miméticos del FVIIIa y terapias de reequilibrio.

Terapias sustitutivas de "no factor"			
Tipo de Producto	**Marca comercial**	**Principio activo**	**Compañía farmacéutica**
Anticuerpos biespecíficos	Hemlibra®	Emicizumab	Roche
		Mim8	Novo Nordisk
		NXT007	Chugai Pharmaceutical
Terapias de reequilibrio		Fitusiran	Sanofi
	Alhemo™	Concizumab	Novo Nordisk
		Marstacimab	Pfizer
		BAY-1093884	Bayer
		MG1113	Green Cross Corporation

Tabla 3. Agentes *"Bypasseantes"*

	Marca comercial	**Principio activo**	**Compañía farmacéutica**
Agentes "Bypasseantes"	NovoSeven®	Eptacog alfa (activado)	Novo Nordisk
	Sevenfact®	Eptacog beta (activado)	HEMA Biologics, LLC and LFB SA
		Marzeptacog alfa (activado)	Catalyst Biosciences
	FEIBA®	aPCC	Shire

debe determinarse a través de un estudio de laboratorio ya que no puede predecirse solamente con la edad y el peso corporal del paciente. El método convencional requiere 10 a 12 extracciones de sangre, obtenidas tras una infusión de un concentrado de factor, lo que implica hospitalizar al paciente en un período de tiempo, generando molestias al paciente y un mayor costo. Para evitar esta situación actualmente se utilizan modelos poblacionales bayesianos para estimar los parámetros farmacocinéticos. Al confrontar los datos del paciente, el modelo permite predecir el perfil farmacocinético con pocas determinaciones de los niveles plasmáticos del fármaco sin la necesidad de un período de "*washout*"[2]. Estos modelos requieren datos adicionales al valor medido de actividad del factor como por ej.: datos específicos de la última infusión (nombre del concentrado, dosis total administrada, peso corporal, altura, día de la infusión, hora de la infusión y duración), creatinina, hematocrito y, en pacientes con HA, el grupo sanguíneo, el nivel de antígeno y actividad del Factor Von Willebrand. Para determinar la farmacocinética en concentrados de FVIII de vida media estándar, se recomiendan los siguientes tiempos de muestreo: Opción (1): 2-4 horas, 24 +/- 4 horas, y 48 +/-6 horas. Opción (2): 8 +/-2 horas, 30 +/- 4 horas. Opción (3): 24 +/- 4 horas solamente. Para concentrados de factor IX de vida media estándar: Opción (1): en cualquier momento de los días 2 y 3. Opción (2): Dos muestras en el día 2 o 3 que tengan 4 o más horas de diferencia entre sí. En los concentrados de vida media extendida (EHL) añadir un punto a las 60-84 horas para el factor VIII; o puntos en los días 5-14 para el factor IX[3].

La medición del nivel máximo del factor (15-30 min pos infusión) se utiliza para calcular la recuperación *"in vivo"* del factor (IVR), es decir, la cantidad de factor medido en el plasma como proporción de la cantidad del concentrado infundido. Podría ser necesario en el manejo perioperatorio, durante una hemorragia aguda o para conocer la respuesta inmediata al tratamiento. La dosificación basada en IVR se origina en estudios que mostraron que cada unidad infundida del concentrado de factor por kilogramo de peso resultará en un aumento de 2 UI/dL en su concentración plasmática para concentrados de FVIII y 1 UI/dL para concentrados de FIX de vida media estándar.

Es importante tener en cuenta que la dosificación guiada por la farmacocinética[4], debe realizarse utilizando mediciones del nivel de actividad del factor con el/los ensayo/s que han demostrado ser adecuados. La medición correcta de los factores de coagulación VIII (FVIII) o IX (FIX) es fundamental para el monitoreo del tratamiento en pacientes con HA o HB. El ensayo de coagulación en una etapa (OSA), basado en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) es el método más utilizado en todo el mundo para evaluar las actividades del FVIII o FIX. Algunos laboratorios especializados disponen de ensayos con sustrato cromogénico (CSA) de FVIII y/o FIX, que evalúan la activación del factor X. Actualmente, en Argentina, varios centros de atención a pacientes hemofílicos disponen del método cromogénico para FVIII, no así para FIX. Estos ensayos deben estar calibrados con un estándar, trazable contra un patrón internacional. La elección del reactivo o de la metodología puede influir en la actividad medida del factor, encontrándose discrepancias en algunas terapias de reemplazo de vida media estándar y extendida, y en la expresión transgénica de pacientes con hemofilia A y B que han recibido terapia génica. Las metódicas originales (sistema reactivo/instrumento específico) pueden ser modificadas o adaptadas por el laboratorio, pero requieren una validación antes del uso clínico [5].

No se ha publicado ningún consenso sobre qué magnitud de discrepancia de un ensayo es aceptable para la medición de la actividad del factor, posterior a la infusión de un concentrado. Algunos expertos han considerado clínicamente aceptable una diferencia de hasta el 20% en el nivel medido con respecto al valor teórico (Recuperación: 100+/-20% = (Valor medido/Valor teórico)x100), mientras que varios estudios de campo de laboratorio han utilizado el 25% o el 30%. Gray y col. en las guías del Reino Unido del año 2020, recomiendan el uso de ensayos que ofrezcan resultados dentro del 20% del objetivo en muestras con actividad >30 UI/dL, y dentro del 30% para muestras con 10-30 UI/dL. Muchos de estos estudios han utilizado muestras preparadas *"in vitro"* por la adición de un concentrado de factor a un plasma deficiente comercial. Generalmente se evalúan muestras que contienen niveles bajos (<10 UI/dL), medios (20-50 UI/dL) y altos (60-120 UI/dL) de FVIII o FIX. Estas muestras enriquecidas son útiles para identificar diferencias entre reactivos e instrumentos. Sin embargo, es posible que dichas muestras se

comporten de forma diferente a las muestras obtenidas tras la infusión del mismo concentrado de factor en pacientes con hemofilia, debido al procesamiento o interacciones "*in vivo*" del medicamento. Hasta la fecha se ha demostrado que en algunos productos hay conmutabilidad entre las muestras enriquecidas y las muestras reales de pacientes. Esto debe verificarse siguiendo el procedimiento recomendado por la ISO 15189 o por las guías de la CLSI para poder extrapolar correctamente los resultados.

Para monitorear algunos concentrados, el ensayo de coagulación de una etapa será adecuado si está calibrado con un calibrador específico de producto. Existe un único estándar internacional específico de producto disponible para un concentrado de rFVIII con supresión del dominio B (moroctocog alfa), pero no así para el resto de los productos. Podría prepararse de manera "*in house*" un calibrador para cada concentrado, pero debe ser realizado con las precauciones correspondientes.

Se recomienda que los laboratorios utilicen los ensayos con el que se estableció la potencia del producto, sin embargo, en los prospectos no se detallan las combinaciones reactivo/instrumento utilizadas.

El laboratorio debe participar de un programa de evaluación externa de calidad, que incluya encuestas que simulen muestras post infusión, y que idealmente cubran todos los productos de factor que puedan requerir monitorización en ese centro[6].

Concentrados de derivados plasmáticos de FVIII/FIX

En los concentrados de derivados plasmáticos de FVIII y FIX pueden utilizarse tanto los ensayos de coagulación en una etapa como los ensayos cromogénicos calibrados con estándares plasmáticos, trazables a un estándar Internacional de la OMS[6].

Concentrados recombinantes de cadena completa de FVIII/FIX

En concentrados de rFVIII de cadena completa pueden utilizarse tanto los ensayos de coagulación en una etapa como los ensayos cromogénicos calibrados con estándares plasmáticos, trazables a un estándar Internacional de la OMS[6]. En algunos concentrados de FIX (por ej. Nonacog alfa, Nonacog gamma), se han encontrado discrepancias de acuerdo al reactivo de TTPa utilizado, y en el prospecto de la medicación se indica que los resultados de la actividad del factor IX pueden verse afectados considerablemente tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el patrón de referencia usado en el ensayo de una etapa. En un estudio colaborativo de ECAT, UK NEQAS y RCPAQAP se evaluó la calidad de las mediciones de FIX utilizando muestras de plasma deficiente de FIX enriquecidas con rFIX. En la muestra de 6 UI/dL la recuperación con OSA estaba incrementada y disminuida con CSA, mientras que en la muestra de 60 UI/dL la recuperación con OSA estaba ligeramente aumentada y también disminuida con CSA[7].

Concentrados de FVIII dominio B modificados

Los productos dominio B modificados suelen mostrar discrepancias entre el método coagulométrico y el método cromogénico. En los prospectos de las medicaciones se indica que la actividad del FVIII medida mediante el ensayo de coagulación de una etapa, puede verse afectada significativamente tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia utilizado.

Moroctocog alfa es un concentrado de FVIII humano con supresión del dominio B. En el prospecto de la medicación el fabricante recomienda el uso del ensayo cromogénico para monitorear los niveles de actividad del FVIII. El ensayo de una etapa puede subestimar entre un 20 a 50% la actividad del factor. Existe un estándar internacional específico de producto, el cual puede utilizarse como calibrador para corregir esta discrepancia. Como el ensayo cromogénico se utiliza para la asignación de la potencia, es probable que refleje la verdadera recuperación del FVIII.

Turoctocog alfa, es un concentrado de FVIII de coagulación humano recombinante dominio B truncado (el dominio B consta de 21 aminoácidos). En este producto se han reportado discrepancias entre los resultados obtenidos mediante el ensayo de coagulación de una etapa y el ensayo cromogénico, pero como las diferencias están dentro de la tolerancia recomendada, los fabricantes concluyen que no es necesario el uso de un estándar específico de producto y que pueden usarse ambos ensayos calibrados con estándares plasmáticos.

Simoctocog alfa es un FVIII recombinante con supresión del dominio B. Si bien en la ficha técnica se indica que los resultados del ensayo de una etapa pueden verse afectados tanto por el reactivo

TTPa como por el calibrador utilizado, y que existen discrepancias entre los métodos, los resultados por método cromogénico pueden ser aproximadamente 15% más altos que por el método en una etapa. Por lo tanto, el FVIII puede medirse tras la administración de este producto por ambos métodos sin la necesidad de un estándar específico producto[6].

Lonoctocog alfa es un concentrado de FVIII recombinante dominio B truncado de cadena simple con una mayor afinidad por el factor von Willebrand. Muestra una ligera prolongación de la vida media, ya que se mejora la estabilidad intrínseca del factor. El prospecto de la medicación recomienda medir la actividad del FVIII por el ensayo cromogénico, pero además indica que, si se utiliza el ensayo coagulométrico de una etapa, el resultado es subestimado en aproximadamente un 45%, por lo cual, sugiere multiplicarlo por 2. Esta estrategia de utilizar "factores de conversión" para ajustar los resultados del ensayo no es recomendada por UKHCDO (United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation), ya que hay una gran variabilidad entre los diferentes reactivos de TTPa, e incluso entre diferentes lotes de un mismo reactivo. Por lo tanto, las guías actuales no recomiendan los ensayos de FVIII de coagulación en una etapa para monitorear Lonoctocog alfa. El ensayo de Biophen® FVIII Chromogenic es adecuado cuando se calibra con estándares plasmáticos trazables a un estándar internacional de la OMS, mientras que otros ensayos cromogénicos requieren una previa verificación local[6].

Concentrados de FVIII de vida media extendida

Efmoroctocog alfa es una proteína de fusión del factor VIII recombinante dominio B suprimido (rFVIIIFc) unido covalentemente al dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1. La ficha técnica indica que los resultados de la actividad del FVIII en ensayos de coagulación de una etapa, pueden verse afectados significativamente por el reactivo de TTPa y por el estándar de referencia utilizado. La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) recomienda el uso del ensayo cromogénico o de una etapa, calibrado con un estándar que sea trazable a un estándar internacional[8]. Se ha publicado en un estudio de campo el análisis de muestras de plasma enriquecidas con rFVIIIFc, y los resultados de los ensayos cromogénicos fueron aproximadamente un 20% superiores a los resultados de los ensayos de una etapa, por lo tanto los ensayos cromogénicos calibrados con estándares plasmáticos deberían verificarse localmente[6].

Turoctocog alfa pegol, es un FVIII recombinante de vida media prolongada, dominio B truncado, con una fracción de polietilenglicol de 40 kDa sitio específico (N8-GP). Estudios en muestras enriquecidas con este producto han mostrado una sobreestimación dentro del límite superior de hasta el 30% por encima del valor objetivo con algunos ensayos cromogénicos y una subestimación significativa, por ej. de hasta el 50%, en el ensayo de una etapa con el reactivo APTT-SP™ (activador de sílice). Un estudio reciente demostró que los activadores a base de sílice pueden causar una activación desacelerada del N8-GP por la trombina en comparación con el FVIII nativo, y ésta puede ser la causa de la subestimación de la actividad con APTT-SP™, STA®-PTT Automate y TriniCLOT™ aPTT HS[6]. Las moléculas de FVIII PEGiladas pueden adsorberse a la sílice en diferentes orientaciones, lo que podría hacer que el N8-GP fuera menos accesible a la escisión por trombina. Esta activación retardada puede interrumpir la formación de FX activado, prolongando el tiempo de coagulación y dando lugar a una subestimación de la actividad de N8-GP. Si bien estos hallazgos ilustran que la PEGilación parece influir *"in vitro"* en la activación de contacto por sílice, es importante señalar que no hay consecuencias clínicas de esta modificación, ya que la eficacia clínica de N8-GP ha sido demostrada[9]. La FMH recomienda monitorear N8-GP con un ensayo cromogénico o con el método en una etapa con los siguientes reactivos de TTPa, cuando se calibran con estándares plasmáticos y se verifican localmente: activadores de ácido elágico (Actin®, Actin® FS, SynthAFax™, DG Synth™) y algunos reactivos con activadores de sílica (Pathromtin® SL, SynthASil™)[8]. En otra publicación, se informa que los ensayos cromogénicos adecuados para su uso incluyen los siguientes: Coatest®, Coamatic®, Siemens® y Biophen®[6].

Damoctocog alfa pegol, es un factor VIII de coagulación humano recombinante con supresión del dominio B pegilado con una fracción de polietilenglicol ramificado de 60 kDa (dos PEG de 30 kDa). En la ficha técnica se indica que los resultados de la actividad del factor VIII en ensayos de coagulación de una etapa pueden verse afectados significativamente por el reactivo de TTPa y por el calibrador utiliza-

do, además se informa que existen discrepancias significativas entre los resultados obtenidos mediante el ensayo de una etapa y el ensayo cromogénico. Los reactivos de TTPa que pueden utilizarse en el ensayo de una etapa con calibradores plasmáticos incluyen los siguientes: Actin® FSL, Pathromtin® SL y SynthASil™. Los reactivos de TTPa inadecuados son: Actin® FS, C.K. Prest® (que sobrestiman) y APTT-SP™, STA®- PTT Automate (que subestiman). Los ensayos cromogénicos adecuados, cuando se calibran con estándares trazables a un estándar Internacional de la OMS, son los siguientes: Coamatic®, Electrachrom® y Siemens®[6].

Rurioctocog alfa pegol, es una molécula de FVIII recombinante de longitud completa PEGilada con polietilenglicol de 20 kDa, y la PEGilación no es sitio específica. Adynovi® se comercializa como Adynovate® en algunas regiones, y la potencia se asigna mediante el ensayo de una etapa. En cambio, en la Unión Europea/Reino Unido, la potencia es asignada por el ensayo cromogénico. En la ficha técnica del producto se informa que los niveles plasmáticos del factor VIII se pueden monitorear mediante un ensayo con sustrato cromogénico o un ensayo de coagulación de una etapa. En un estudio de campo, con muestras enriquecidas, los resultados de recuperación de los ensayos cromogénicos y de los ensayos de una etapa fueron: 113% (101%-124%) y del 116% (92%-129%), respectivamente utilizando los siguientes ensayos cromogénicos: Siemens, Electrachrom® y Coamatic®. Para el ensayo de una etapa, una variedad de reactivos TTPa con diferentes activadores se utilizaron y no se encontró diferencias estadísticamente significativas. Según este estudio es posible utilizar tanto el ensayo en una etapa como el ensayo cromogénico, independientemente del reactivo utilizado. Sin embargo, hubo un estudio posterior en el que el ensayo de una etapa sobrestimaba la potencia etiquetada entre 28% a 32% y por el método cromogénico entre 69% a 82%. La sobreestimación fue aún mayor a niveles más bajos. Todas estas diferencias se reducían si los ensayos se calibraban con un calibrador específico del producto[6]. La FMH informa que se necesitan más datos para dar recomendaciones de cuales ensayos son adecuados para monitorear este producto[8].

Concentrados de FIX de vida media extendida

Monitorear el tratamiento de personas con hemofilia B que reciben productos de vida media prolongada es un desafío para los laboratorios de coagulación, ya que puede haber diferencias sustanciales entre los resultados obtenidos con el ensayo coagulométrico en una etapa y el ensayo de sustrato cromogénico[10].

Eftrenonacog alfa, es una molécula de FIX recombinante de vida media prolongada fusionada a la porción Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1;r-FIXFc). En el inserto del producto se indica que la potencia (UI) se determina utilizando el ensayo de coagulación de una etapa de la Farmacopea Europea; sin embargo, los resultados pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el patrón de referencia utilizado en el ensayo. Cuando se utiliza un reactivo de TTPa con caolín como activador, o el reactivo STA®-PTT Automate, habrá una subestimación del nivel, sin embargo, los reactivos Actin® FSL, Cephascreen®, y el ensayo cromogénico FIX de Rossix® medirán adecuadamente la actividad del factor. Se ha reportado una diferencia de hasta el 30% en los ensayos de una etapa que utilizan Actin® FS, Pathromtin® SL, SynthASil™, APTT-SP™, SynthAFax™ y con el ensayo cromogénico FIX de Hyphen®[6].

Albutrepenonacog alfa, es una proteína de fusión recombinante que une el FIX a la albúmina (rIX-FP). En el inserto del producto se indica que la potencia (UI) se determina utilizando el ensayo de coagulación de una etapa de la Farmacopea Europea y que los resultados de la actividad del factor IX en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el patrón de referencia utilizado en el ensayo. La medición del factor utilizando un reactivo de TTPa basado en caolín o el reactivo Actin® FS darán como resultado una subestimación del nivel de actividad. En diferentes estudios se demostraron resultados comparables con una variedad de reactivos de TTPa; sin embargo, Actin®, Actin® FS, Actin® FSL y STA-C. K. Prest® subestimaron en un 30-50% los resultados. Se demostró, además, una sobrevaloración de más del 30% con SynthAFax™ y con los ensayos Rossix® y Hyphen® chromogenic FIX. Los reactivos de TTPa establecidos como adecuados son: Pathromtin® SL, SynthASil™[6] y STA®-PTT Automate.

Nonacog beta pegol (N9-GP), es un FIX recombinante de vida media prolongada con una fracción de polietilenglicol de 40 kDa unida al péptido de activación del FIX mediante glicopegilación dirigida.

El inserto del producto indica que la potencia (UI) se determina utilizando el ensayo de coagulación de una etapa de la Farmacopea Europea y que debido a la interferencia del polietilenglicol (PEG) en el ensayo de coagulación de una etapa con varios reactivos de TTPa, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico (ej. Rossix® Factor IX o Biophen®). Si no se dispone de un ensayo cromogénico, se recomienda utilizar un ensayo de coagulación de una etapa con un reactivo TTPa validado (ej. Cephascreen®). Algunos reactivos de TTPa causarán una subestimación (30%-50%), mientras que la mayoría de los reactivos que contienen sílice causarán una sobreestimación severa de la actividad del factor IX (más del 400%). El informe de evaluación de licencias de la EMA (European Medicines Agency's) indicaba que utilizando el ensayo de una etapa, el reactivo de TTPa SynthAFax™ es el más apropiado para el etiquetado de la potencia y para el seguimiento clínico[6].

En un trabajo publicado en 2023 por Duboscq y col. [11] se mostró que tres plataformas utilizadas (dos con detección óptica del coágulo y una mediante viscosidad) presentaron una gran variabilidad en los resultados de la actividad de N9-GP medida con OSA con diferentes reactivos de TTPa, cuando la calibración se realizó con el calibrador comercial para cada coagulómetro. De acuerdo con los resultados obtenidos del porcentaje de recuperación con diferentes reactivos en las plataformas analizadas, Cephascreen®, Actin® FSL y APTTest ellágico (Wiener Lab®) podrían utilizarse para monitorizar el tratamiento con N9-GP. El último reactivo es ampliamente utilizado en Argentina, y no había sido probado en informes internacionales previos. Estos hallazgos coinciden con los publicados por otros autores para Cephascreen® y no para Actin® FSL ya que este último se reportó como inadecuado (subestimó) en la publicación de Gray y col[6]. Cuando se utilizó el reactivo de TTPa SynthAFax™, hubo una sobreestimación significativa de los resultados, lo que difiere con los informes de otros autores. El porcentaje de recuperación obtenido fue superior al aceptable y, por lo tanto, SynthAFax™ sobrestimó el nivel de N9-GP en todas las plataformas y concentraciones probadas[11]. SynthaFax™ se ha mencionado como una opción aceptable para monitorear N9-GP en varias revisiones, pero la mayoría de ellas se basan en un único trabajo de Bowyer y col[12]. En este trabajo se menciona que el resultado obtenido usando SynthAFax™ era el esperado ya que utilizaron este reactivo con una técnica de OSA modificada y N9-GP como calibrador.

En el monitoreo de productos de vida media extendida, las discrepancias pueden minimizarse utilizando un estándar específico de producto en lugar de un estándar plasmático para la calibración. Esto podría permitir el uso de cualquier reactivo de TTPa, sin embargo, la posibilidad de llevarlo a cabo tiene algunas limitaciones, como por ejemplo, el obtener la autorización de los organismos regulatorios y las complicaciones prácticas relativas a su uso en los laboratorios clínicos[13].

Se ha informado que el método CSA logra una recuperación aceptable con todos los concentrados de FVIII actualmente autorizados.

Es fundamental que cada laboratorio evalúe sus ensayos locales para medir la actividad del factor de los concentrados de EHL. Dada la variabilidad de reactivos dentro de una plataforma determinada, es probable que pueda ser necesario utilizar más de un método de FVIII o FIX para monitorear adecuadamente todas las terapias de reemplazo[14]. La supervisión interna periódica y la participación en ejercicios de garantía de calidad, asegurarán el buen funcionamiento continuo del ensayo utilizado[6].

Experiencia de monitoreo de productos de Factor VIII/Factor IX de vida media extendida utilizando muestras de pacientes pediátricos en nuestro centro

En un estudio, próximo a ser publicado, hemos evaluado el uso de diferentes ensayos/reactivos disponibles en nuestro centro para monitorear el tratamiento de personas con Hemofilia A (PcHA) o B (PcHB) en profilaxis con productos EHL. Además, comparamos los resultados obtenidos utilizando un calibrador comercial de uso diario y calibradores específicos de producto preparados "in-house" (CALprod). Para ello evaluamos muestras de PcHA y PcHB cuya profilaxis fue modificada de productos de vida media estándar (Grupo-FVIII-EST, Grupo-FIX-EST) a productos EHL: Rurioctocog alfa pegol (Grupo-ADY), tiempos de muestreo: ≈24H, ≈48H, niveles valle; albutrepenonacog alfa (Grupo-IDELV) o Nonacog beta pegol (Grupo-REFI), tiempos de muestreo: ≈día2, ≈día3, niveles valle. Se utilizó el ensayo de FVIII de una etapa (OSA): APTT STA® C. K. Prest® (OSA-FVIII-CK), FVIII Immunodef y el ensayo cromogénico de FVIII (CSA): Coamatic

FVIII Chromogenix. Para el FIX se utilizó el ensayo de FIX de una etapa: APTT STA® C. K. Prest® (OSA-FIX-CK), STA®-PTT Automate (OSA-FIX-AUT), STA®-Cephascreen® (OSA-FIX-CEPH), SynthA-Fax™ HemosIL-Werfen (OSA-FIX-SYNTH), FIX Immunodef (FIXdef), STA®-Unicalibrator (calibrador comercial de uso diario). OSA-FIX-CALprod: se preparó "in-house" un calibrador específico de cada producto mediante la adición de Albutrepenonacog alfa o Nonacog beta pegol en FIXdef. Se utilizó una plataforma automatizada STA Compact Max® 2 Stago. Los resultados se validaron con controles de calidad interno y externo UK-NEQAS. Calculamos el porcentaje de recuperación analítica como %REC=(-Valor medido/Valor verdadero)*100, y definimos como adecuado un porcentaje de recuperación de 100%+/-30%, sobrestima >130% o subestima <70%. En el Grupo-ADY, OSA-FVIII-CK tuvo una recuperación adecuada, sin discrepar con los resultados de CSA. Ambos ensayos podrían ser utilizados para monitorear este producto. Estos hallazgos son concordantes con los resultados publicados en algunos estudios que evaluaron la recuperación en muestras preparadas *"in vitro"*.

En el Grupo-IDELV, OSA-FIX-AUT fue adecuado como se indica en algunas publicaciones, OSA-FIX-CALprod y OSA-FIX-CEPH mostraron resultados similares. OSA-FIX-CK subestima los valores. OSA-FIX-SYNTH sobrestima los resultados.

En el Grupo-REFI, OSA-FIX-CEPH y OSA-FIX-CK fueron adecuados con resultados similares a OSA-FIX-CALprod. Los hallazgos con OSA-FIX-CK difieren de otras publicaciones que muestran que subestima[15]. OSA-FIX-AUT y OSA-FIX-SYNTH sobrestimaron los resultados, este último es un hallazgo que discrepa con la literatura, que informa a OSA-FIX-SYNTH como adecuado[8].

El estudio revela la necesidad de realizar una verificación local de los reactivos/ensayos utilizados para el monitoreo de productos de vida media extendida. Además, demuestra que los calibradores específicos de producto preparados *"in-house"* podrían ser utilizados validando los resultados con controles de calidad interno y externo, y que debería ser evaluada la concordancia entre los resultados de mezclas preparadas *"in vitro"* y muestras de pacientes.

Efanesoctocog alfa (ALTUVIIIO®/BIVV001)

(rFVIIIFc-VWF-XTEN) es una nueva proteína de fusión diseñada para desacoplar el factor VIII recombinante dominio B suprimido del factor de von Willebrand (VWF) en circulación. Es un FVIII recombinante fusionado al fragmento Fc dimérico de la IgG1 (extiende la vida media). Además tiene una unión covalente al dominio D'D3 del VWF, dominio de unión al factor VIII (evita la unión endógena al VWF, pero mantiene las características estabilizadoras del VWF) y una fusión de dos polipéptidos XTEN (polipéptidos hidrofílicos que están diseñados para extender la vida media a través de la protección estérica)[16].

En un estudio clínico la actividad del FVIII fue medida por el ensayo de un etapa con el reactivo Dade Actin® FSL, reactivo utilizado para asignar la potencia del producto[17].

Los reactivos informados como adecuados hasta ahora son: Actin® FSL, Pathromtin® SL, STA-C.K. prest®, aunque se requieren más datos para dar una conclusión certera para otros reactivos como Synthafax™, STA®-PTT automate. Con este producto no se evidenció una correlación específica en la sobreestimación o subestimación con una clase particular de activadores. El reactivo de Actin® FSL se demostró como el reactivo de OSA óptimo, con la menor variabilidad en todo el intervalo. Por el contrario, se observó una sobreestimación clínicamente importante con Actin® FS en los tres niveles de actividad, de forma similar al CSA (TriniCHROM y Rossix CSA tuvieron menor sobreestimación que los otros reactivos de CSA) y una cierta subestimación con el reactivo SynthASil™. Las diferencias observadas en el rendimiento de OSA y CSA pueden atribuirse, al menos en parte, a las variaciones en la composición de los reactivos y a los tiempos de incubación. Algunos autores informan que si se utiliza Actin® FS o un CSA, se recomienda dividir el resultado por 2,5 para aproximarse al nivel de actividad del FVIII[18], aunque esto es discutido y se necesitarán más datos para llegar a una conclusión certera.

Monitoreo de las terapias sustitutivas de "no factor"

Actualmente se dispone de las denominadas terapias sustitutivas de "no factor". Entre ellas se encuentran anticuerpos biespecíficos (emicizumab, mim8, NXT007), fitusiran (ARN de interferencia que reduce la expresión de antitrombina), anticuerpos que bloquean la actividad del inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI) y serpinas contra la Proteína

C activada. Estas terapias nos obligan a reevaluar cómo y cuándo monitorizar a estos pacientes[19].

FVIII miméticos

Los miméticos del FVIII, como el emicizumab y Mim8, son anticuerpos biespecíficos humanizados dirigidos a FIX; FIXa y FX humanos, que activan el FX en ausencia de FVIIIa. NXT007 es un anticuerpo biespecífico basado en emicizumab, pero con una actividad más potente. A diferencia del FVIII, los anticuerpos biespecíficos no requieren de una preactivación para ser funcionales y esto repercute en algunas pruebas de hemostasia. El TTPa se acorta drásticamente, incluso a concentraciones subterapéuticas, y cualquier prueba basada en el TTPa también se verá afectada, incluido el dosaje de FVIII por OSA que se encuentra artificialmente aumentado, a menudo muy por encima del intervalo de referencia[20].

El emicizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 bi-específico, recombinante y humanizado, con afinidad por el FIXa y el FX, mimetizando la función del FVIIIa. Su administración por vía subcutánea es eficaz y segura en la prevención de hemorragias en pacientes con Hemofilia A con o sin inhibidor. El emicizumab ha sido aprobado con un régimen de dosificación basado en el peso corporal (1.5 mg/kg por semana, 3 mg/kg cada 2 semanas, 6 mg/kg cada 4 semanas).

La cuantificación plasmática de emicizumab podría ser de utilidad para: optimizar el uso de los viales disponibles permitiendo una dosificación más costo-efectiva, para valorar la adherencia al tratamiento, ante la sospecha del desarrollo de anticuerpos anti-emicizumab y con fines de investigación[21]. Recientemente, una revisión sistemática demostró una relación lineal dosis-concentración y una variabilidad interindividual moderada en la concentración plasmática de emicizumab[22]. En esta revisión, la tasa anual de sangrado no mejoró a concentraciones de emicizumab por encima de 25-30 µg/mL, lo que podría permitir una dosificación más baja en una proporción sustancial de pacientes con Hemofilia A (HA). Estos autores proponen un tratamiento basado en una adecuación de la dosis por peso corporal ajustado con la cuantificación plasmática de emicizumab, permitiendo una dosificación más costo-efectiva. En otra publicación, los mismos autores, a fin de evitar desechar la medicación, proponen utilizar viales completos basados en que existe una relación lineal entre los 3 regímenes de tratamiento propuestos en los ensayos clínicos; con lo cual la utilización de dosis alternativas daría lugar a concentraciones plasmáticas similares, con igual efectividad para el control del sangrado[23]. Además, esto podría implicar una menor frecuencia de inyecciones como un beneficio adicional, especialmente en niños. La concentración plasmática de emicizumab puede ser monitoreada mediante modificaciones del ensayo coagulométrico en una etapa para FVIII, método recomendado por la FMH, utilizando una alta pre-dilución de la muestra, calibradores y controles específicos de emicizumab[24]. Debido a que en Argentina aún no están disponibles los calibradores y controles comerciales específicos de emicizumab, en nuestro centro se realizó la validación de un método de FVIII coagulométrico de una etapa modificado para la cuantificación plasmática de emicizumab, utilizando calibradores y controles preparados *"in-house"*[25]. Otras alternativas para medir emicizumab son: un ensayo inmunoenzimático (ELISA) basado en anticuerpos anti-idiotipos, que se utilizó en ensayos clínicos, pero no está disponible comercialmente; ensayos cromogénicos para FVIII con componentes de origen humano, que son sensibles a emicizumab, pero con una relación casi lineal entre las concentraciones de emicizumab y la producción de FXa; ó por Cromatografía líquida/Espectrometría de masa (LC-MS/MS), que ofrecen otras ventajas, como la alta sensibilidad y especificidad y el uso de volúmenes de muestra muy bajos (20-25 µL)[26].

La presencia de emicizumab interfiere en las pruebas de hemostasia basadas en el TTPa, pero no tiene efecto sobre immuno-ensayos (ELISA o latex, PLG:Ag, Free PS:Ag, VWF:Ag, VWF:Ab, DD, FXI-II:Ag), ensayos cromogénicos (PC, AT, PLG) ó ensayos mediados por trombina (TT, Fib-C). Para realizar la titulación del inhibidor aFVIII debe usarse un ensayo de FVIII CSA con componentes de origen bovino, ya que es insensible al emicizumab y mide con precisión la actividad residual del FVIII.

Para evaluar el potencial hemostático de emicizumab podrían utilizarse pruebas globales de coagulación como: la waveform (CWA), tromboelastometría rotacional (ROTEM) o el ensayo de generación de trombina (TGA). Una CWA modificada, desencadenada por un reactivo modificado (mezcla de reactivo de PT/APTT), podría evaluar el potencial

de coagulación en pacientes con HA tratados con emicizumab, sin interferencias por FVIII o agentes *"bypasseantes"*[27]. El ROTEM mediante el ensayo *"nonactivated TEM" ("native coagulation [NA] TEM")* muestra una respuesta significativa dependiente de la dosis de emicizumab. Este efecto es más notable en términos de CT (tiempo de coagulación) y CFT (tiempo de formación del coágulo)[28]. El Subcomité del FVIII/FIX de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis publicó un protocolo estandarizado para medir Generación de trombina (TGA) en pacientes con HA; sin embargo, con los avances recientes como con las terapias no sustitutivas, requiere de una reevaluación[29]. El TGA muestra un aumento lineal dependiente de la dosis en la generación de trombina en presencia de emicizumab, y como tal, podría utilizarse para controlar la respuesta global hemostática. TGA demostró ser más sensible a emicizumab cuando se usa FXIa como disparador en lugar de Factor Tisular[30]. Recientemente se publicó un trabajo donde se utiliza un ensayo de TGA modificado, con un reactivo desencadenante que combina una concentración muy baja de factor tisular y FXIa, el cual muestra una correlación consistente con eventos clínicos de sangrado[31].

Anticuerpos Anti-emicizumab (ADA): El emicizumab es menos inmunogénico que el FVIII. Si bien los ADA son distintos de los inhibidores de FVIII, también pueden ser neutralizantes o no neutralizantes, y tienen el potencial de influir en la eficacia, seguridad y farmacocinética de emicizumab. En los ensayos clínicos de emicizumab, los ADA se detectaron utilizando un inmunoensayo de electro-quimioluminiscencia validado por la FDA, o usando un ELISA. Usando el método de ELISA, 14 de 398 participantes del ensayo clínico (3,5%) dieron positivos para ADA; 7 de estos casos fueron transitorios, 4 sin potencial neutralizante, 3 con potencial neutralizante (<1%). En pacientes tratados con emicizumab, que se presentan con tasas de sangrado en aumento, antes de sospechar de la presencia de ADA neutralizantes, se debe descartar el incumplimiento del régimen de tratamiento prescripto. En la actualidad, no se dispone de ningún ensayo comercial para la identificación directa de ADA. El TTPa solo se prolongará cuando más del 90% de emicizumab sea neutralizado por ADA, lo cual dependerá de la sensibilidad del reactivo utilizado, pero aún en concentraciones menores a 10 µg/ml puede dar un TTPa dentro del intervalo de referencia. Una disminución en la concentración de emicizumab reportada usando el método OSA modificado podría inferir en la presencia de ADA neutralizantes[32].

Respecto a Mim8, al utilizar TGA en muestras de plasma enriquecidas con Mim8 o emicizumab, Mim8 alcanzó un pico de trombina similar y un efecto máximo ligeramente mayor, con concentraciones plasmáticas 15 veces inferiores en comparación con emicizumab. La altura del pico de trombina reflejó el potencial hemostático de Mim8. En el estudio FRONTIER1 SAD, el pico de trombina aumentó de forma dependiente de la dosis[33].

En cuanto a NXT007, cuando se evaluó mediante un ensayo de generación de trombina desencadenado por factor tisular en plasmas de pacientes con HA, mostró un potencial de coagulación como si fuera aproximadamente 100 UI/dL de FVIII. El potencial de coagulación de NXT007 fue significativamente mayor que el del emicizumab, con una potente actividad hemostática in vivo a concentraciones plasmáticas aproximadamente 30 veces inferiores a las de emicizumab. NXT007 mostró un aclaramiento in vivo inferior al mostrado por los anticuerpos monoclonales típicos. NXT007 tendría el potencial para mantener un rango "no hemofílico" de potencial de coagulación en pacientes con HA. La fase 1 del ensayo clínico de este producto para pacientes con HA está actualmente en curso en la región de Asia oriental[34].

Terapias de Reequilibrio

El TGA, la tromboelastografía y el análisis de la *"Waveform"* podrían utilizarse para observar el efecto de estos fármacos no sustitutivos sobre el potencial hemostático del paciente, aunque aún no está claro hasta qué punto el potencial individual de generación de trombina in vitro se correlaciona con la respuesta hemostática real de un paciente.

Fitusiran, es una terapia subcutánea de ARN de interferencia de pequeño tamaño, actualmente en fase 3, dirigida al gen de la antitrombina (AT) en los hepatocitos, para reequilibrar la hemostasia en personas con hemofilia A o B, con o sin inhibidor. El oligonucleótido marcado con N-acetilgalactosamina (GalNAc) se une al ARN mensajero de AT y lo degrada, lo que conduce al silenciamiento postranscripcional de la expresión del gen de AT y, por tanto,

a la disminución de la síntesis de AT[35]. La reducción de los niveles de AT conduce a una mayor disponibilidad de trombina y por ende a una mejora de la hemostasia. Para monitorizar estos pacientes podemos cuantificar los niveles residuales de AT utilizando ensayos de antígenos o ensayos de actividad basados en trombina o FXa. Es importante medir el nivel basal de AT, antes del inicio del tratamiento, y posterior al tratamiento, a fin de comparar ambos resultados. Fitusiran generaría una reducción del 70% del antígeno de antitrombina, lo cual supone que una reducción de los niveles de antitrombina a un 30% del normal corresponden a una equivalencia de FVIII de al menos un 20%[19].

El Concizumab (aprobado), marstacimab, BAY-1093884 (finalización anticipada del estudio de fase II debido a trombosis) y MG1113, son cuatro fármacos que actúan como anticuerpos monoclonales anti-TFPI. El TFPI inhibe el FXa y el complejo factor VIIa/factor tisular (FVIIa/TF). Estos fármacos contrarrestan esta acción, lo que conduce a una mayor disponibilidad del complejo FVIIa/TF, que produce una mayor cantidad de FIXa y FXa, aumentando en última instancia la producción de trombina y reduciendo las tendencias hemorrágicas en los hemofílicos. En las terapias no sustitutivas, el fármaco se administra por vía subcutánea, no hay picos ni valles, y los niveles del fármaco son estables. Aún no se dispone de pruebas específicas para medir los niveles de anticuerpos anti-TFPI, pero podrían medirse los niveles del TFPI antigénico por ELISA. Sin embargo, no se ha confirmado si todos los fármacos anticuerpos anti-TFPI disponibles reducen realmente los niveles plasmáticos del TFPI o si estos anticuerpos monoclonales interfieren con las pruebas de ELISA. Otra opción disponible es medir la actividad residual del TFPI utilizando ensayos de actividad específicos, incluyendo un ensayo basado en Tiempo de Protrombina diluido y ensayos cromogénicos dependientes de Factor Tisular. Debe tenerse en cuenta que sólo el 10%-30% del total de TFPI en el organismo está presente en el plasma[19].

Monitoreo de Agentes *"Bypasseantes"*

Estos agentes incluyen productos como el concentrado de complejo protrombínico activado y al Factor VII recombinante activado (Eptacog alfa activado), que se utilizan para el tratamiento del sangrado agudo o para la profilaxis en pacientes hemofílicos A o B con inhibidor.

Otros nuevos agentes de *"bypass"* son el Eptacog beta activado (endovenoso), es un agente de factor VII humano recombinante activado, recientemente aprobado en EE.UU, para el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con HA o HB de 12 años o más[37], Marzeptacog alfa activado, es un factor VII humano recombinante activado (rFVIIa) de vida media prolongada que se administra por vía subcutánea, tiene cuatro cambios aminoacídicos específicos, dos en el dominio catalítico para aumentar la actividad procoagulante y dos para aumentar la semivida terminal[38].

Hay algunos estudios que sugieren que las pruebas globales de coagulación podrían evaluar el potencial hemostático de dichos tratamientos[36].

Terapia génica

Se han observado diferencias en la expresión transgénica de FVIII o FIX medida por OSA y CSA en pacientes con hemofilia que han recibido determinados productos de terapia génica.

En HA, se ha descrito una medición de FVIII por OSA aproximadamente 1,6 veces superior a la del FVIII por CSA. Este patrón es inverso al patrón observado en algunas moléculas de BDD-rFVIII. Rosen y col. propusieron que el mayor nivel por OSA en comparación con CSA en moléculas AAV5-FVIII-SQ se debe a la generación temprana de FXa y trombina, y los tiempos de coagulación más cortos generan niveles de actividad del FVIII más elevados. Se ha observado una diferencia en la recuperación de FVIII:C con un número limitado de reactivos TTPa en los ensayos clínicos, con lo cual serían necesarios estudios de campo de laboratorio que proporcionaran características de rendimiento para los métodos de OSA o CSA no utilizados en los ensayos clínicos.

También se han descrito discrepancias entre OSA y CSA para FIX tras la terapia génica en HB. En la terapia génica que utilizan FIX-Padua, se han observado diferencias en el FIX de una etapa medido con una variedad de reactivos TTPa y también entre OSA y CSA, tanto en el FIX transgénico expresado por pacientes como en un plasma adicionado con la molécula de FIX. El grado de discrepancia entre OSA y CSA puede ser de hasta el doble, pero parece variar de un paciente a otro; siendo las actividades de OSA superiores a las de CSA.

Teniendo en cuenta las diferencias observadas entre los métodos de OSA y CSA en estudios clínicos, el principal criterio de valoración en la terapia génica, hasta el momento, es el fenotipo del paciente.
No está claro si una monitorización rutinaria para la terapia génica es necesaria, pero es probable que lo sea para una intervención quirúrgica. Se desconoce si en la terapia génica, terapias adicionales de sustitución de factores en pacientes con hemorragias agudas, puedan añadir un factor de confusión adicional a la interpretación de los resultados de OSA o CSA[39].
En la actualidad el gran avance en el desarrollo de nuevas terapéuticas en Hemofilia, hace necesario un enfoque multidisciplinario entre el equipo médico y el laboratorio para proporcionar un diagnóstico y un seguimiento óptimo del tratamiento en estos pacientes. Es imperativo que los laboratorios de hemostasia cuenten con un personal entrenado y evalúen si sus ensayos de rutina son los adecuados para monitorear las diversas terapias utilizadas.

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Novo Nordisk por actividad educativa, y por parte de Roche por consultoría / asesoría.

Bibliografía

1. Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. Lancet. 2021; 397(10274):630-640.
2. Björkman S, Collins P. Measurement of factor VIII pharmacokinetics in routine clinical practice. J Thromb Haemost. 2013; 11(1):180-2.
3. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2017; 15: 2461–5.
4. Hazendonk H, van Moort I, Mathot RAA, Fijnvandraat K, Leebeek FWG, Collins PW, et al. Setting the stage for individualized therapy in hemophilia: What role can pharmacokinetics play? Blood Rev 2018; 32: 265-71.
5. Bowyer AE, Gosselin RC. Factor VIII and Factor IX Activity Measurements for Hemophilia Diagnosis and Related Treatments. Semin Thromb Hemost. 2023; 49(6):609-620.
6. Gray E, Kitchen S, Bowyer A, y col. Laboratory measurement of factor replacement therapies in the treatment of congenital haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. Haemophilia. 2020; 26:6–16.
7. Nederlof A, Kitchen S, Meijer P, et al. Performance of factor IX extended half-life product measurements in external quality control assessment programs. J Thromb Haemost. 2020; 18:1874–1883.
8. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, y col. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020; 26:1-158.
9. Ezban M, Hansen M, Kjalke M. An overview of turoctocog alfa pegol (N8-GP; ESPEROCT®) assay performance: Implications for postadministration monitoring. Haemophilia. 2020; 26:156–163.
10. Arias, M., Sueldo, E. Monitoreo de productos de vida media extendida en pacientes con hemofilia B. Revista Hematología. 2021; 25:90–94.
11. Duboscq C, Sueldo E, Rosa C, y col. High variability in Factor IX one-stage assay in samples spiked with nonacog beta pegol among different pairs of reagent/ detection system. Int J Lab Hematol. 2023; 1-7.
12. Bowyer AE, Hillarp A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-center study. J Thromb Haemost. 2016; 14:1428-35.
13. Lancellotti S, Sacco M, Tardugno M, Mancuso ME, De Cristofaro R. Measurement of extended half-life recombinant FVIII molecules: In vitro and ex vivo evidence of relevant assay discrepancies. Res Pract Thromb Haemost. 2023 Feb 10;7(2):100070. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100070. PMID: 36908765; PMCID: PMC9999201.
14. Bowyer AE, Gosselin RC. Factor VIII and Factor IX Activity Measurements for Hemophilia Diagnosis and Related Treatments. Semin Thromb Hemost. 2023; 49:609-620.
15. Peyvandi F, Kenet G, Pekrul I, Pruthi RK, Ramge P, Spannagl M. Laboratory testing in hemophilia: Impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays. J Thromb Haemost. 2020; 18:1242-1255.
16. Seth Chhabra E, y col. BIVV001, a new class of factor VIII replacement for hemophilia A that is independent of von Willebrand factor in primates and mice. Blood. 2020; 135:1484-1496
17. Lissitchkov T, Willemze A, Katragadda S, Rice K, Poloskey S, Benson C. Efanesoctocog alfa for hemophilia A: results from a phase 1 repeat-dose study. Blood Adv. 2022; 6:1089-1094.
18. Pipe S, Sadeghi-Khomami A, Konkle BA, y col. A global comparative field study to evaluate the factor VIII activity of efanesoctocog alfa by one-stage clotting and chromogenic substrate assays at clinical haemostasis laboratories. Haemophilia. 2024; 30:214-223.
19. Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. Blood Adv. 2020; 4:2111-2118.
20. Jenkins PV, Bowyer A, Burgess C, y col. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. Haemophilia 2020; 26:151–155
21. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, y col. Emicizumab, the factor VIII mimetic bi-spe-cific monoclonal antibody and its measurement in plasma. Clin Chem Lab Med. 2020; 59:365-371.
22. Donners AAMT, Rademaker CMA, Bevers LAH, y col. Pharmacokinetics and Associated Efficacy of Emicizumab in Humans: A Systematic Review. Clin Phar-macokinet. 2021; 60:1395-1406.
23. Donners AAMT, van der Zwet K, Rademaker CMA, Egberts TCG,

Schutgens REG, Fischer K. The efficacy of the entire-vial dosing of emicizumab: Real-world evidence on plasma concentrations, bleeds, and drug waste. Res Pract Thromb Haemost. 2023; 7:1-9.

24. Müller J, Pekrul I, Pötzsch B, Berning B, Oldenburg J, Spannagl M. Laboratory Monitoring in Emicizumab Treated Persons with Hemophilia A. Thromb Hae-most. 2019; 119:1384-1393.
25. Sueldo R, Annetta E, Frontroth J, Cervio C, Bianco B, Sciuccati G, Hepner M. Validación de un método para la cuantificación plasmática de emicizumab. Revista Hematología. 2024; 27:16–26.
26. Josset L, Hodin S, Delinger S, Marin C, Dargaud Y, Delavenne X. Development of simple and rapid method for Emicizumab quantification by LC-MS/MS in human plasma. J Pharm Biomed Anal. 2023; 223:115163.
27. Nogami K, Matsumoto T, Tabuchi Y, y col. Modified clot waveform analysis to measure plasma coagulation potential in the presence of the anti-factor IXa/factor X bispecific antibody emicizumab. J Thromb Haemost. 2018; 16:1078-1088.
28. Yada K, Nogami K, Kasai R, et al. A novel hemostatic monitoring system convertible to FVIII activity based on non-activated ROTEM (NATEM) for hemophilia A patients during emicizumab prophylaxis. 60th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). 2018.
29. Dargaud Y, Wolberg AS, Gray E, Negrier C, Hemker HC; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX, and Rare Coagulation Disorders. Proposal for standardized preanalytical and analytical conditions for measuring thrombin generation in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2017; 15:1704-1707.
30. Müller J, Pekrul I, Pötzsch B, Berning B, Oldenburg J, Spannagl M. Laboratory Monitoring in Emicizumab-Treated Persons with Hemophilia A. Thromb Haemost. 2019; 119:1384-1393.
31. Josset L, Leuci A, Janbain M, y col. Multicenter evaluation of the hemostatic activity of emicizumab in patients with severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2024; 22:1857-1866.
32. Müller J, Pekrul I, Pötzsch B, Berning B, Oldenburg J, Spannagl M. Laboratory Monitoring in Emicizumab-Treated Persons with Hemophilia A. Thromb Haemost. 2019; 119:1384-1393.
33. Persson P, Amstrup AB, Coester HV, Matytsina I, Bas S. Mim8, a novel factor VIIIa mimetic bispecific antibody, shows favorable safety and pharmacokinetics in healthy adults. Res Pract Thromb Haemost. 2023; 7:102181.
34. Teranishi-Ikawa Y, Soeda T, Koga H, y col. A bispecific antibody NXT007 exerts a hemostatic activity in hemophilia A monkeys enough to keep a nonhemophilic state. J Thromb Haemost. 2024; 22:430-440.
35. Sehgal A, Barros S, Ivanciu L, ycol. An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. Nat Med. 2015, 21:492-7.
36. Hartmann R, Feenstra T, Valentino L, Dockal M, Scheiflinger F. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. J Thromb Haemost. 2018 Jun 11. doi: 10.1111/jth.14203. Epub ahead of print. PMID: 29888855.
37. Pipe SW, Hermans C, Chitlur M, y col. Eptacog beta efficacy and safety in the treatment and control of bleeding in paediatric subjects (<12 years) with haemophilia A or B with inhibitors. Haemophilia. 2022; 28:548-556.
38. Faraj A, Nyberg J, Blouse GE, Knudsen T, Simonsson USH. Subcutaneous Marzeptacog Alfa (Activated) for On-Demand Treatment of Bleeding Events in Subjects With Hemophilia A or B With Inhibitors. Clin Pharmacol Ther. 2024; 115:498-505.
39. Bowyer AE, Gosselin RC. Factor VIII and Factor IX Activity Measurements for Hemophilia Diagnosis and Related Treatments. Semin Thromb Hemost. 2023; 49:609-620.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Sangrado por dosis supraterapéuticas de anticoagulación

Bleeding from supratherapeutic doses of anticoagulation

Maria Marcela Beligoy

Medica de Staff, Hospital de Agudos Dr Ramón Madariaga, Posadas – Misiones. Argentina.

mbeligoy@yahoo.com.ar

SIMPOSIO F - SANGRADO: ESTADIFICACIÓN, CAUSA/NO CAUSA Y CONSECUENCIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 113-119
Octubre 2024

Palabras claves: anticoagulantes directos, inhibidores de la vitamina K, situaciones de riesgo de sangrado.

Keywords: Direct anticoagulants, Vitamin K inhibitors, Bleeding risk situations.

Introducción

El uso de cualquier anticoagulante se asocia a un mayor riesgo de sangrado, y las complicaciones hemorrágicas pueden poner en peligro la vida.

El manejo del sangrado en personas que reciben un anticoagulante oral directo (DOACS) puede ser un desafío porque las pruebas de coagulación de rutina generalmente no se pueden utilizar para determinar el grado de anticoagulación, y algunos de los agentes de reversión son de difícil acceso y pueden ser protrombóticos[1-2].

En el caso de los inhibidores de la vitamina K (AVK), existen pruebas de laboratorio, que determinan el grado de anticoagulación y mayor accesibilidad a tratamientos de reversión, dependiendo de las circunstancias[1].

Desarrollo: los anticoagulantes orales directos (DOACS); también llamados anticoagulantes orales sin vitamina K, son drogas que inhiben directamente una enzima específica en la cascada de la coagulación. Los agentes disponibles incluyen aquellos que inhiben directamente la trombina, factor IIa, (dabigatran) o el factor Xa (rivaroxaba, apixaban, edoxaban)[2].

Los inhibidores de la vitamina K (AVK), inhiben directamente a los factores K dependientes, II, VII, IX y X, (Warfarina y acenocumarol)[1].

Definición de sangrado según severidad:

Sangrado grave/mayor: es el sangrado asociado con un riesgo de transfusión sanguínea o sangrado en un espacio cerrado crítico (p. ej., sangrado intracraneal, síndrome compartimental). Esto también puede incluir sangrado que requiere una intervención para su manejo (p. ej., cirugía, procedimientos de radiología intervencionista, tratamientos endoscópicos). Tiene riesgo significativo de morbilidad inmediata, independientemente de la causa y de muerte durante la hospitalización provocada por ese motivo[3-4].

Sangrado menor: es aquel clínicamente significativo, que requiere una evaluación médica o un tratamiento menos invasivo, ej sangrado menstrual abundante, la equimosis o la epistaxis.

Todos los tipos de sangrado son importantes para el paciente; sin embargo, el sangrado menor por lo general no requerirá la interrupción del tratamiento anticoagulante[3-4].

Evaluación inicial: gravedad del sangrado y el grado de deterioro de la hemostasia. Esto incluye una historia clínica detallada y una revisión completa de otras drogas que está recibiendo el paciente. Abordamos específicamente los siguientes aspectos de la historia clínica[3-4]:

- Qué tan grave es el sangrado y dónde se localiza?
- El paciente está sangrando activamente ahora?
- Qué agente está recibiendo el paciente?
- Cuándo se administró la última dosis de anticoagulante (y cuál es la duración esperada del efecto)?
- Pudo el paciente haber tomado una sobredosis intencional o no intencional del anticoagulante?
- Tiene el paciente antecedentes de enfermedad renal o hepática, o evidencia de un trastorno hemorrágico subyacente que podría causar un efecto anticoagulante excesivo en el contexto de una dosificación estándar del medicamento?
- El paciente está tomando otras drogas que podrían afectar la hemostasia (por ej antiagregantes)?
- Cuál es la indicación de la anticoagulación y cuál es el riesgo de trombosis?

Evaluación del sangrado: un sangrado más severo requerirá intervenciones más agresivas que un sangrado menor.Se evalúa según el sitio, la frecuencia de la hemorragia y la cantidad de pérdida de sangre[4].

La medición seriada del nivel de hemoglobina puede ser adecuada si existe la preocupación de que haya una pérdida de sangre importante; ésta es probable que se retrase en caso de una pérdida de sangre masiva aguda[4].

También pueden requerirse estudios de imágenes (por ejemplo, tomografía computarizada para hemorragia intracraneal o retroperitoneal) y/o endoscopia para visualizar el sitio del sangrado[4].

Intervalo desde la última dosis (DOACS): consideramos que la anticoagulación se ha resuelto por completo después de que transcurran cinco semividas desde la última dosis. Utilizamos las siguientes semividas para pacientes con función renal normal[1-4]:

Dabigatrán: 12 a 17 horas; habrán transcurrido cinco vidas medias entre el día 2,5 y el 3,5 después de la última dosis.

Rivaroxabán: 5 a 9 horas; habrán transcurrido cinco vidas medias el día 1 o 2 después de la última dosis.

Apixabán: 8 a 15 horas; habrán transcurrido cinco vidas medias entre el día 1,5 y el 3 después de la última dosis.

Edoxabán: 6 a 11 horas; habrán transcurrido cinco vidas medias entre el día 1 y el día 3 o 2 después de la última dosis.

AVK: su vida media de eliminación plasmática es de 8-11 horas, habrán transcurrido cinco semividas medias entre el día 2 o 3 después de la última dosis.

Función renal y hepática: las vidas medias de los DOACS dependen de la función renal (y en menor medida de la hepática); por lo tanto, los pacientes con enfermedad renal y/o insuficiencia hepática grave pueden tener un mayor grado y/o duración de anticoagulación que los pacientes con función renal y hepática normales para una dosis y/o esquema determinado.

Dabigatrán: la excreción es aproximadamente del 80 al 85 por ciento por vía renal.

Rivaroxabán: la excreción es aproximadamente del 35 por ciento por vía renal; la insuficiencia hepática grave podría provocar bioacumulación.

Apixaban: la excreción es aproximadamente del 25 por ciento por vía renal; la insuficiencia hepática grave podría provocar bioacumulación.

Edoxabán: la excreción es aproximadamente del 35 por ciento por vía renal; la insuficiencia hepática grave podría provocar bioacumulación.

Dependiendo de la gravedad del sangrado, a menudo realizamos un hemograma completo para evaluar el nivel de hemoglobina sérica y el recuento de plaquetas porque las transfusiones de glóbulos rojos y/o plaquetas pueden estar indicadas en algunos pacientes[5-6].

La función renal o hepática alterada podría afectar el sangrado directamente (al causar una función plaquetaria alterada o coagulopatía, respectivamente) o indirectamente (al reducir el metabolismo del anticoagulante)[5-6].

Los aspectos adicionales del tratamiento para todos los pacientes con sangrado mayor incluyen los siguientes[5-6]:

La interrupción inmediata de todo tratamiento anticoagulante y antiplaquetario debe estar claramente escrita en la historia clínica y en el sistema de pedidos.

- Evaluación hemodinámica rápida y continua.
- Tener acceso a una vía aérea efectiva y acceso intravenoso de gran calibre.
- Optimización de la temperatura corporal, el pH sanguíneo y el equilibrio electrolítico, incluido el calcio.

- Transfusiones, si es necesario, incluidas las de glóbulos rojos en caso de anemia grave o pérdida de sangre continua; plaquetas en caso de trombocitopenia o disfunción plaquetaria grave; y plasma en caso de coagulopatía asociada a traumatismos.

La participación multidisciplinaria temprana es vital para realizar intervenciones definitivas en el lugar o los lugares de sangrado, que pueden ser tanto diagnósticas como terapéuticas.

Estrategia general para revertir la anticoagulación: en general, se considera que la reversión de la anticoagulación es deseable en un paciente con sangrado grave o potencialmente mortal que permanece anticoagulado activamente. Las estrategias disponibles para revertir el efecto anticoagulante de los agentes incluyen las siguientes:

- Un agente de reversión/antídoto específico (para dabigatrán, idarucizumab; para los inhibidores directos del factor Xa orales, andexanet alfa)[6].
- Agentes no específicos como los concentrados de complejo de protrombina (PCC)[4].
- Agentes antifibrinolíticos[4].
- Desmopresina (DDAVP)[4].
- Eliminación de fármacos de la circulación y/o del tracto gastrointestinal[4].

Nuestra práctica debería intentar equilibrar el riesgo de sangrado potencialmente mortal con el riesgo de trombosis, que puede aumentar según la afección subyacente para la que se prescribió la anticoagulación y/o los efectos protrombóticos de algunas terapias. Este equilibrio depende de la evaluación de la gravedad del sangrado (p. ej., potencialmente mortal versus importante versus clínicamente significativo pero no importante) dichas evaluaciones son subjetivas y requieren experiencia clínica y un examen minucioso del paciente por parte del médico tratante; el aporte de otros especialistas (p. ej., neurólogo, gastroenterólogo,cirujano, hematólogo) puede ser especialmente útil.

En la mayoría de los casos de hemorragia importante (potencialmente mortal o no controlada) asociada a anticoagulantes orales, sugerimos el uso de un agente prohemostático (por ejemplo, PCC o un antídoto específico [si está disponible]), un agente antifibrinolítico (para todos los anticoagulantes) y/o carbón activado oral (para todos los anticoagulantes ingeridos recientemente)[7].

Los PCC y algunos antídotos pueden tener el potencial de causar trombosis en dosis utilizadas para tratar hemorragias, y su impacto en los resultados importantes para el paciente no está bien establecido. Por lo tanto, evitamos los agentes prohemostáticos en pacientes con hemorragias menos graves. Es importante destacar que el uso de estos productos no debe considerarse rutinario o "estándar de atención", y el médico debe ser consciente del potencial de precipitar una trombosis[7].

- Terapias que evitamos: generalmente evitamos el uso de factor VII activado recombinante (rFVIIa), plasma o crioprecipitado en el sangrado asociado con DOACS porque no hay datos que respalden el uso de estos productos y existen riesgos asociados (p. ej., trombosis, sobrecarga de volumen, reacciones a transfusiones). Una excepción es el uso de plasma, PCC, crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno para corregir una coagulopatía coexistente (p. ej., por traumatismo u otros entornos con niveles reducidos de factores de coagulación y/o fibrinógeno debido al consumo o dilución). Los resultados anormales de las pruebas de coagulación son compatibles con el efecto continuo de los DOACS, pero los resultados normales de las pruebas no eliminan necesariamente la posibilidad de concentraciones clínicamente importantes de estos agentes. Por lo tanto, con la excepción del tiempo de trombina (TT) en pacientes con sospecha de sangrado asociado a dabigatrán, los resultados de las pruebas de coagulación, o sus cambios a lo largo del tiempo, no informan significativamente sobre la reversión del sangrado asociado a los DOACS. El tratamiento se basa en la presentación del paciente, el momento de la última dosis de DOACS (si se conoce con certeza) y el cambio en su evolución clínica a lo largo del tiempo, sin tener en cuenta los resultados de las pruebas de coagulación en la mayoría de los casos[2-6].

Reversión de dabigatrán: idarucizumab (nombre comercial Praxbind) es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado anti-dabigatrán que se puede utilizar para la reversión de emergencia del efecto anticoagulante del dabigatrán. Se administraría este agente, si está disponible, a pacientes para quienes las medidas de manejo de sangrado más conservadoras han sido ineficaces y que tienen sangrado potencialmente mortal o para quienes se requiere cirugía de manera urgente/de emergencia. Solo administraríamos idarucizumab a pacientes con evidencia convincente de niveles significativos

de dabigatrán según el historial clínico de ingestión o pruebas de laboratorio. Idarucizumab no debe administrarse a pacientes con un tiempo de trombina (TT) normal. La dosis es de 5 gramos (dos viales de 2,5 g), que pueden administrarse en dos infusiones consecutivas o en bolo (es decir, inyectando ambos viales consecutivamente mediante una jeringa). No combinaríamos idarucizumab con agentes de reversión "procoagulantes" como el concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC)[5-11-12].

Si no se dispone de idarucizumab, se sugiere administrar un aPCC como el inhibidor de la actividad de derivación del factor ocho (FEIBA) en una dosis fija o una dosis basada en el peso de 50 a 80 unidades/kg. Si no se dispone de un aPCC, un PCC de 4 factores o de 3 factores no activado, sería una alternativa razonable en una dosis fija o una dosis basada en el peso de 25 a 50 unidades/kg (ver 'PCC y aPCC' a continuación). La dosis óptima basada en el peso es incierta[8-9-10].

También utilizamos las estrategias que se enumeran a continuación para sangrado menos grave, incluido un agente antifibrinolítico, carbón activado oral y/o hemodiálisis cuando sea apropiado y la interrupción de la droga.

- Hemorragia importante: en el caso de pacientes con hemorragia importante (incluso potencialmente mortal), sugerimos la administración de un agente antifibrinolítico (p. ej., ácido tranexámico, ácido épsilon-aminocaproico). El uso de estos agentes también puede ser adecuado en personas con hemorragias menos graves si el paciente presenta hemorragias continuas u otras comorbilidades que aumentan el riesgo de hemorragia.

También sugerimos la administración oral de carbón activado para eliminar el profármaco no absorbido (dabigatrán etexilato) del tracto gastrointestinal si la última dosis se administró en las dos horas anteriores y el paciente puede tolerar la administración enteral (es decir, no vomita, tiene un estado mental adecuado o por sonda gástrica si está intubado traqueal).

La hemodiálisis también puede utilizarse para eliminar el dabigatrán activo de la circulación[13-14].

Sangrado leve: el sangrado leve generalmente se puede controlar de manera conservadora.

Descripción general de la reversión de la terapia con inhibidores del factor Xa: los inhibidores del factor Xa disponibles incluyen apixabán, edoxabán y rivaroxabán.

- Sangrado potencialmente mortal: asociado con la anticoagulación con inhibidores directos del factor Xa, sugerimos:
- Máximo cuidado de apoyo
- Suspensión del inhibidor de Xa
- Un agente antifibrinolítico
- Carbón activado oral cuando sea apropiado
- Andexanet alfa o un PCC de 4 factores no activado, pero no ambos

La dosis de andexanet y PCC se detalla a continuación:

- Andexanet (según la dosis del inhibidor del factor Xa y el tiempo transcurrido desde la última dosis) [15].

Andexanet,dosificación:

- Dosis baja: un bolo de 400 mg administrado a 30 mg/minuto, seguido de una infusión de 480 mg administrada a 4 mg/minuto durante hasta 120 minutos.
- Dosis alta: un bolo de 800 mg administrado a 30 mg/minuto, seguido de una infusión de 960 mg administrada a 8 mg/minuto durante hasta 120 minutos.
- La dosis baja se utiliza en pacientes que recibieron una dosis más baja de inhibidor del factor Xa (p. ej., rivaroxabán ≤10 mg, apixabán ≤5 mg) O si han transcurrido ≥8 horas desde la última dosis de inhibidor del factor Xa; la dosis más alta se utiliza para aquellos que recibieron una dosis más alta de inhibidor del factor Xa (p. ej., rivaroxabán >10 mg, apixabán >5 mg o dosis desconocida) dentro de las 8 horas anteriores[15].
- PCC de 4 factores (dosis fija de 2000 unidades o dosis basada en el peso de 25 a 50 unidades/kg).
- En pacientes con hemorragia exanguinante, puede ser preferible el andexanet, dado que corrige el riesgo de sangrado inducido por el anticoagulante y se asoció con una menor expansión del hematoma intracraneal en el ensayo Annexa I. Sin embargo, cuando se lo comparó con la atención estándar (incluido el PCC de 4 factores en la mayoría de los pacientes), el andexanet no mejoró la supervivencia y se asoció con un aumento de la trombosis arterial (accidente cerebrovascular isquémico e infarto de miocardio)[15].

En pacientes cuyo sangrado es menos o que tienen un riesgo inusualmente alto de trombosis arterial, puede ser preferible el PCC de 4 factores y un tratamiento de apoyo agresivo (más la suspensión del

inhibidor de Xa).

Si no se dispone de andexanet ni de un PCC de 4 factores, se puede utilizar un PCC de 3 factores; se ha utilizado la suplementación de PCC de 3 factores con FFP para suministrar factor VII, que está presente en niveles mínimos en los PCC de 3 factores.

En un paciente con sangrado importante después de una ingestión excesiva intencional dentro de las seis horas anteriores, sugerimos la administración de carbón ya que se ha informado de una absorción prolongada (posiblemente por la saturación de los transportadores intestinales)[17].

El uso de PCC no activados para revertir el efecto de la warfarina en el sangrado asociado a la warfarina enumera una dosis máxima de 5000 unidades. Este límite de dosis es razonable para la warfarina porque el tiempo de protrombina y el índice internacional normalizado (TP e INR) se pueden medir después de la administración, y se pueden administrar dosis adicionales si la repetición de la prueba de INR sugiere que el efecto de la warfarina se ha revertido de forma incompleta.

Los agentes antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico y el ácido épsilon-aminocaproico, se pueden utilizar en caso de hemorragia grave. Ambos pueden administrarse por vía oral o intravenosa; la administración intravenosa suele ser la preferida en caso de hemorragia grave o potencialmente mortal[17].

- La dosis oral habitual de ácido tranexámico es de 1 a 1,5 gramos cada 8 a 12 horas mientras dure la hemorragia. Las dosis intravenosas no están tan bien caracterizadas; se han utilizado dosis de 10 a 20 mg/kg en bolo intravenoso seguido de 10 mg por kg por vía intravenosa cada seis a ocho horas en pacientes con hemorragia importante, o después de un traumatismo importante. La excreción de ácido tranexámico depende en gran medida de la función renal; el intervalo entre dosis aumenta considerablemente en pacientes con insuficiencia renal[17].
- La dosis de ácido épsilon-aminocaproico depende de la urgencia con la que se deba revertir el sangrado. Una dosis inicial típica es de 2 gramos por vía intravenosa cada seis horas; se puede administrar hasta 1 gramo por vía intravenosa cada hora. El ácido épsilon-aminocaproico también se puede administrar por vía oral en una dosis de 3 gramos tres o cuatro veces al día[17].
- La desmopresina (DDAVP) se puede utilizar en caso de alteración de la función plaquetaria, como ocurre en el contexto de la uremia o de los agentes antiplaquetarios. La dosis habitual es de 0,3 mcg/kg por vía subcutánea o intravenosa (en 50 ml de solución salina normal durante 15 a 30 minutos si se administra por vía intravenosa), lo que puede mejorar la función plaquetaria durante varias horas. Por lo general, no se administra más de dos dosis porque suele desarrollarse taquifilaxia después de la segunda dosis y la administración repetida de desmopresina puede complicarse con hiponatremia[17].

No existen datos de alta calidad sobre la eficacia de estos agentes en el contexto de hemorragia relacionada con DOACS. Sin embargo, dado su bajo riesgo de trombosis, bajo costo y amplia disponibilidad, estos agentes pueden ser apropiados en pacientes con hemorragia importante o potencialmente mortal. Una revisión sistemática de pacientes no quirúrgicos tratados con ácido tranexámico no encontró un aumento en el riesgo de trombosis (venosa o arterial)[17].

Transfusiones si es necesario: las transfusiones son un componente de los cuidados paliativos en caso de hemorragia grave[17].

El sangrado menor (p. ej., epistaxis, hematomas, sangrado gastrointestinal lento) se puede tratar de forma conservadora utilizando medidas hemostáticas locales (p. ej., presión mecánica). Las decisiones de suspender temporalmente el anticoagulante deben equilibrar los riesgos de sangrado y trombóticos para cada paciente caso por caso[17].

Está demostrado que el reinicio de la anticoagulación en forma temprana, se asocia con una reducción de trombosis y muerte, en pacientes que no tengan riesgo de sangrado continuo[18].

Conclusión

Riesgo de sangrado: los anticoagulantes orales directos (DOACS) inhiben reversiblemente los factores de coagulación y tienen una vida media más corta que la Warfarina. Los agentes disponibles incluyen el inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixaban, y edoxabán). El riesgo de sangrado importante con los DOACS es bajo y generalmente similar o menor que el de otros anticoagulantes, pero se han producido hemorragias potencialmente mortales[18].

La evaluación de la gravedad del sangrado y el grado

de anticoagulación es a través de la historia clínica y el examen físico del paciente. El grado de anticoagulación depende de la dosis y del intervalo desde la última dosis; en algunos casos, las pruebas de coagulación pueden ser útiles para determinar el efecto anticoagulante residual, pero una prueba de coagulación normal no elimina necesariamente la necesidad de intervenciones agresivas. Otras pruebas de laboratorio limitadas incluyen un hemograma completo y pruebas de función renal y hepática.

Tratamiento inicial: en la mayoría de los casos de sangrado asociado con anticoagulantes orales directos, incluido el sangrado mayor, suspendemos el medicamento; transfundimos productos sanguíneos si es necesario; abordamos la hemorragia anatómicamente (por ejemplo, cirugía, endoscopia, medidas locales); y administramos terapias prohemostáticas como agentes antifibrinolíticos.

Agentes de reversión: las intervenciones específicas del agente pueden incluir lo siguiente:

Dabigatrán: para pacientes con hemorragia importante, incluida la hemorragia potencialmente mortal (p. ej., intracraneal, gastrointestinal grave), sugerimos la administración de un agente de reversión específico (idarucizumab) junto con el agente antifibrinolítico (p. ej., ácido tranexámico, ácido épsilon-aminocaproico). También podemos utilizar un agente antifibrinolítico en pacientes seleccionados con hemorragia importante que no ponga inmediatamente en peligro la vida (ej., sospecha de sobredosis, comorbilidades, empeoramiento de los síntomas de sangrado). También se sugiere la administración de carbón activado oral si la última dosis de anticoagulante se realizó dentro de las dos horas anteriores y el paciente puede tolerar la administración enteral (es decir, no vomita, tiene un estado mental adecuado o por sonda gástrica si está intubado traquealmente). Se puede utilizar hemodiálisis en pacientes seleccionados si el potencial de eliminación significativa del fármaco es alto[9-10].

Para los pacientes con un riesgo inminente de muerte por sangrado para quienes idarucizumab no está disponible, usar un concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC;). No administraríamos idarucizumab y un aPCC juntos, y sugerimos no administrar un aPCC para sangrado mayor que no ponga en peligro la vida. Esto se debe a que el tratamiento con aPCC conlleva un riesgo protrombótico real y sustancial, por lo que evitamos estos agentes excepto en circunstancias clínicas extremas[19-25].

Rivaroxabán, apixabán, edoxabán: para pacientes con hemorragia importante, incluida la hemorragia potencialmente mortal, sugerimos un agente antifibrinolítico (p. ej., ácido tranexámico, ácido épsilon-aminocaproico). También podemos utilizar un agente antifibrinolítico en pacientes seleccionados con hemorragia importante que no ponga inmediatamente en peligro la vida (p. ej., sospecha de sobredosis, comorbilidades, empeoramiento de los síntomas de sangrado). También se puede utilizar carbón activado si la última dosis del anticoagulante se administró en las dos horas anteriores y el paciente puede tolerar la administración enteral[19-25].

Para pacientes con riesgo inminente de muerte por sangrado, además del tratamiento con un agente antifibrinolítico y la eliminación del fármaco con carbón activado, se sugiere administrar andexanet alfa o un PCC de 4 factores no activado. La elección entre ellos se individualiza dependiendo de la gravedad del sangrado y el riesgo trombótico subyacente del paciente, ya que andexanet es más eficaz para restablecer la hemostasia pero tiene un mayor riesgo de eventos trombóticos arteriales, incluido el accidente cerebrovascular isquémico, y no redujo la mortalidad ni mejoró los resultados funcionales en el único ensayo aleatorizado publicado[19-25].

Andexanet lleva una advertencia en recuadro sobre trombosis arterial y venosa, el tratamiento con PCC conlleva un riesgo protrombótico real y la calidad de la evidencia disponible sobre la seguridad y eficacia de los PCC en hemorragias graves asociadas a inhibidores del factor Xa es baja. Por lo tanto, no utilizamos estos agentes excepto en circunstancias extremas[20-22].

Hemorragia leve: la hemorragia leve suele tratarse de forma conservadora con medidas hemostáticas locales (es decir, sin revertir la anticoagulación). Las decisiones de suspender temporalmente la anticoagulación deben sopesar los riesgos de hemorragia y trombosis de cada paciente según cada caso particular[4].

Reinicio de la anticoagulación: la mayoría de los pacientes pueden reanudar la anticoagulación después de una hemorragia, y cada vez hay más pruebas de que reiniciar la anticoagulación produce mejores resultados con menores riesgos de trombosis. Estas decisiones se individualizan en función de los riesgos y beneficios para el paciente específico, así como de los valores y preferencias del paciente[25].

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Scaglione F. Nuevos anticoagulantes orales: farmacología comparativa con antagonistas de la vitamina K. Clin Pharmacokinet 2013; 52:69.
2. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Evaluación de laboratorio de la actividad anticoagulante de los anticoagulantes orales directos: una revisión sistemática. Chest 2017; 151:127.
3. Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA. Cómo trato el sangrado asociado a anticoagulantes orales específicos. Blood 2014; 123:1152.
4. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients On Oral Anticoagulants: Un informe del grupo de trabajo del Colegio Estadounidense de Cardiología sobre vías de decisión por consenso de expertos. J Am Coll Cardiol 2017; 70:3042.
5. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversión de los anticoagulantes orales directos: orientación del Foro de Anticoagulación. Am J Hematol 2019; 94:697.
6. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Orientación sobre la reversión emergente de los inhibidores orales de la trombina y del factor Xa. Am J Hematol 2012; 87 Suppl 1:S141.
7. Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Gataiance S, et al. Los concentrados de complejo de protrombina reducen la pérdida de sangre en la coagulopatía murina inducida por warfarina, pero no en la inducida por dabigatrán etexilato. J Thromb Haemost 2012; 10:1830.
8. Wong H, Keeling D. Concentrado de complejo de protrombina activado para la prevención del sangrado asociado al dabigatrán. Br J Haematol 2014; 166:152.
9. Dumkow LE, Voss JR, Peters M, Jennings DL. Reversión del sangrado inducido por dabigatrán con un concentrado de complejo de protrombina y plasma fresco congelado. Am J Health Syst Pharm 2012; 69:1646.
10. Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, et al. Reversión de la anticoagulación con dabigatrán mediante concentrado de complejo de protrombina (Beriplex P/N) en un modelo de conejo. J Thromb Haemost 2012; 10:1841.
11. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab para la reversión de dabigatrán. N Engl J Med 2015; 373:511.
12. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab para la reversión de dabigatrán: análisis de cohorte completo. N Engl J Med 2017; 377:431.
13. Getta B, Muller N, Motum P, et al. La hemodiálisis intermitente y la diálisis venovenosa continua son eficaces para mitigar el sangrado mayor debido al dabigatrán. Br J Haematol 2015; 169:603.
14. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, et al. Hemodiálisis para el tratamiento del sangrado asociado a dabigatrán: informe de un caso y revisión sistemática. J Thromb Haemost 2015; 13:1790.
15. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, et al. Andexanet para la hemorragia intracerebral aguda asociada al inhibidor del factor Xa. N Engl J Med 2024; 390:1745.
16. Delrue M, Chevillard L, Stépanian A, et al. Serie de casos de ingestión masiva de anticoagulantes orales directos: datos farmacocinéticos y de tratamiento. Eur J Clin Invest 2022; 52:e13746.
17. Thalji NK, Ivanciu L, Davidson R, et al. Un enfoque prohemostático rápido para superar los anticoagulantes orales directos. Nat Med 2016; 22:924.
18. Little DHW, Sutradhar R, Cerasuolo JO, et al. Tasas de resangrado, trombosis y mortalidad asociadas con la reanudación del tratamiento anticoagulante después de una hemorragia relacionada con anticoagulantes. CMAJ 2021; 193:E304.
19. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet Alfa para hemorragia aguda mayor asociada con inhibidores del factor Xa. N Engl J Med 2016; 375:1131
20. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Informe completo del estudio sobre andexanet alfa para el sangrado asociado con inhibidores del factor Xa. N Engl J Med 2019; 380:1326.
21. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa para la reversión de la actividad inhibidora del factor Xa. N Engl J Med 2015; 373:2413.
22. Siegal D, Lu G, Leeds JM, et al. Seguridad, farmacocinética y reversión de la anticoagulación con apixabán con andexanet alfa. Blood Adv 2017; 1:1827.
23. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Concentrado de complejo de protrombina para hemorragias graves con inhibidores del factor Xa: un estudio de cohorte prospectivo. Thromb Haemost 2018; 118:842.
24. Chiasakul T, Crowther M, Cuker A. Concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores para el tratamiento del sangrado asociado a inhibidores del factor Xa por vía oral: un metanálisis de dosis fijas versus dosis variables. Res Pract Thromb Haemost 2023; 7:100107.
25. Witt DM. Qué hacer después de una hemorragia: reanudar la anticoagulación después de una hemorragia importante. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016; 2016:620.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Inflamación y autoinmunidad

Inflammation and autoimmunity

Mirta Giordano.

Laboratorio de Inmunología Oncológica. Instituto de Medicina Experimental/CONICET. Academia Nacional de Medicina. Bs. As; Argentina.

giordanomirta@gmail.com

SIMPOSIO G - INMUNOLOGÍA EN HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 120-126
Octubre 2024

Palabras claves: inflamación, enfermedades autoinmunes, lupus eritematoso sistémico.

Keywords: Inflammation, autoimme diseases, systemic lupus erythematosus.

La inflamación ha tenido tradicionalmente una connotación negativa. Sin embargo, la inflamación controlada es central para el correcto funcionamiento del organismo. Frente al ingreso de un patógeno, en caso de una injuria tisular estéril o con el crecimiento de un tumor, se ponen en marcha mecanismos inflamatorios que tienen por objetivo lograr que el organismo regrese al estado de equilibrio, es decir recupere la homeostasis. El sistema inmune cumple un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis. El problema se presenta cuando los mecanismos de control son insuficientes o se encuentran desregulados. En resumen, se requiere de un estado inflamatorio transitorio para el funcionamiento normal del organismo, pero esto solo es posible si los mecanismos de control funcionan correctamente. De no ser así, la inflamación progresa, se hace crónica y puede conducir a la aparición de fenómenos autorreactivos. Las respuestas inmunes homeostáticas se han comparado con un cisne nadando plácidamente por un estanque donde la superficie calma del agua esconde la actividad incesante que ocurre por debajo.

A continuación se describirán sucintamente los principales mecanismos de control que ocurren sobre algunos de los componentes del sistema inmune y cómo su desregulación puede perpetuar la inflamación y conducir a fenómenos autoinmunes, tomando como ejemplo al lupus sistémico eritematoso.

Mecanismos de control homeostático de los neutrófilos

Los neutrófilos son los primeros leucocitos en llegar al foco inflamatorio en muchas infecciones bacterianas, pero su número en circulación también se encuentra aumentado en situaciones no infecciosas, como en pacientes con cáncer y en patologías inmunes como el lupus eritematoso sistémico[1]. En un individuo sano, los neutrófilos son los leucocitos

más abundantes en la sangre, incorporándose diariamente alrededor de $10^{(11)}$, número que puede aumentar diez veces durante una infección. Por consiguiente, la vida media de los neutrófilos es muy breve y mueren por apoptosis en pocas horas luego de abandonar la médula ósea.

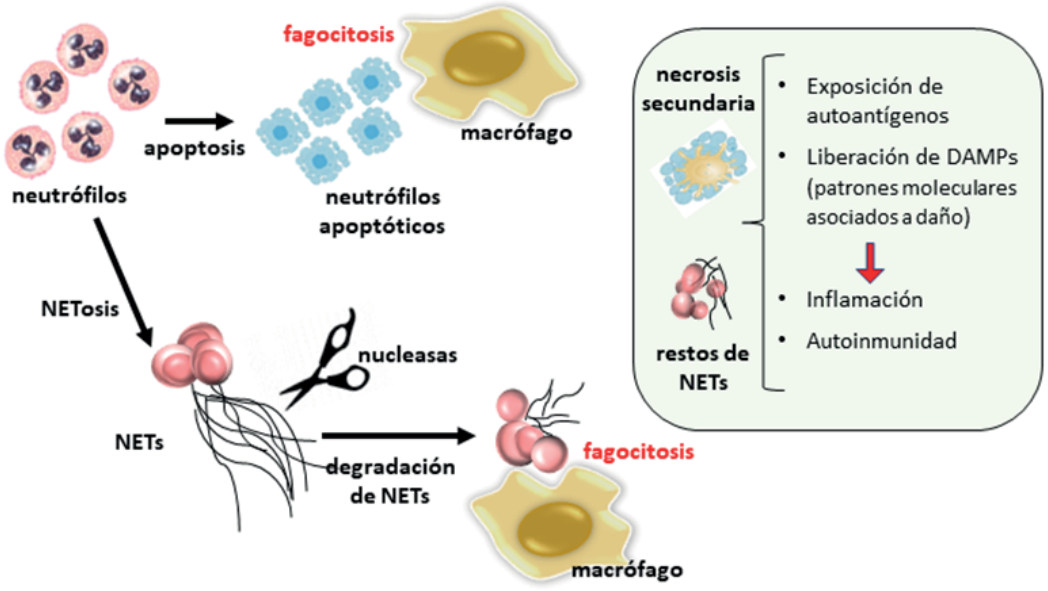
La muerte por apoptosis es fundamental para el control homeostático de los neutrófilos. En la célula apoptótica la membrana plasmática se mantiene intacta lo que evita que el contenido citoplasmático se vuelque al medio extracelular. Por otro lado, la membrana de la célula apoptótica expresa moléculas que son reconocidas por las células responsables de fagocitarlas. En el caso del neutrófilo apoptótico son los macrófagos los principales encargados de llevar a cabo la depuración. Si bien son varias las moléculas expresadas por el neutrófilo apoptótico que permiten su reconocimiento por parte del fagocito, la más estudiada es la fosfatidilserina. Esta molécula es reconocida en forma directa por receptores como TIM-4 presentes en la membrana del macrófago, y también sirve de puente uniendo moléculas del plasma como Gas-6 or protein S[(2)].

La fagocitosis de los neutrófilos apoptóticos no solo sirve como mecanismo de depuración, sino que tiene además un efecto sobre el propio macrófago fagocítico, cambiando su perfil funcional. Numerosas evidencias demuestran que los macrófagos pueden adquirir distintos perfiles funcionales dependiendo de las señales que perciban del microambiente[(3)]. Pueden ser proinflamatorios, activando el endotelio, reclutando neutrófilos, secretando citoquinas pro-inflamatorias como TNFα, IL-6 o IL-1β, durante, por ejemplo, una infección bacteriana, pero también pueden ser anti-inflamatorios cuando son expuestos a citoquinas como IL-4 o IL-13. La fagocitosis de neutrófilos apoptóticos imprime al macrófago un perfil anti-inflamatorio[(4)]. Por tanto, la fagocitosis insuficiente o defectuosa promueve la inflamación y puede generar desórdenes autoinmunes.

Los neutrófilos no solo pueden morir por apoptosis sino también a través de un mecanismo denominado NETosis (NET del inglés *neutrophil extracellular traps*). Durante este proceso el neutrófilo extruye el contenido intracelular formando una red de cromatina con proteasas y péptidos antimicrobianos unidos a ella. Estas estructuras conocidas como trampas extracelulares de neutrófilos o NETs, fueron inicialmente descriptas en el contexto de una respuesta anti-infecciosa. Hoy día está claro que las NETs también son muy relevantes en situaciones estériles[(5)].

En la depuración de las NETs también participan los macrófagos[(6)]. Se ha demostrado que las ADNasas logran degradar parcialmente el ADN de las NETs, mientras que los macrófagos fagocitan los restos completando la depuración (Figura 1).

Figura 1. Depuración de neutrófilos apoptóticos y de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)



Fallas en el mecanismo de control de neutrófilos apoptóticos y NETs

¿Qué sucede cuando los mecanismos de control fallan y persisten altos niveles de neutrófilos apoptóticos o NETs sin ser eliminados? Los neutrófilos apoptóticos que no son fagocitados pierden la integridad de la membrana plasmática y adquieren características de células necróticas (Figura 1). Tanto las células necróticas como los restos de NETs no depurados exponen moléculas que normalmente están ocultas en el interior de la célula y que contribuyen a la inmunopatología de dos maneras. Por un lado, muchas de estas moléculas intracitoplasmáticas, como los ácidos nucleicos y las proteínas de los gránulos neutrofílicos, pueden ser reconocidas por linfocitos T y B. Estas moléculas se comportan, por lo tanto, como autoantígenos que pueden activar a los linfocitos para promover la secreción de autoanticuerpos[7,8]. Por otro lado, un buen número de estas mismas moléculas intracitoplasmáticas actúan como patrones moleculares asociados a daño o DAMPs. Los DAMPs son moléculas que tienen la capacidad de activar a células de la inmunidad innata, como macrófagos, neutrófilos y células dendríticas que expresan receptores capaces de reconocerlos (Tabla 1). Estos receptores se conocen con el nombre de receptores de reconocimiento de patrones y cabe señalar que muchos de ellos no solo se expresan en células de la inmunidad innata sino también en linfocitos B, células epiteliales y plaquetas. La activación de células de la inmunidad innata por DAMPs promueve la inflamación y favorece el reconocimiento de los autoantígenos y la secreción de autoanticuerpos[9]. Es por ello que las fallas en el mecanismo de depuración de neutrófilos apoptóticos y de NETs están en el inicio y/o la cronicidad de muchos desórdenes autoinmunes.

Inflamación y autoinmunidad: el caso del lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) puede servir como ejemplo para entender de qué manera la desregulación de los mecanismos de control promueve la iniciación y el sostenimiento de una patología. El LES es una enfermedad inflamatoria autoinmune compleja en la que inciden factores genéticos, hormonales, ambientales y de desregulación inmune[10]. Estos últimos son los de interés para este artículo.

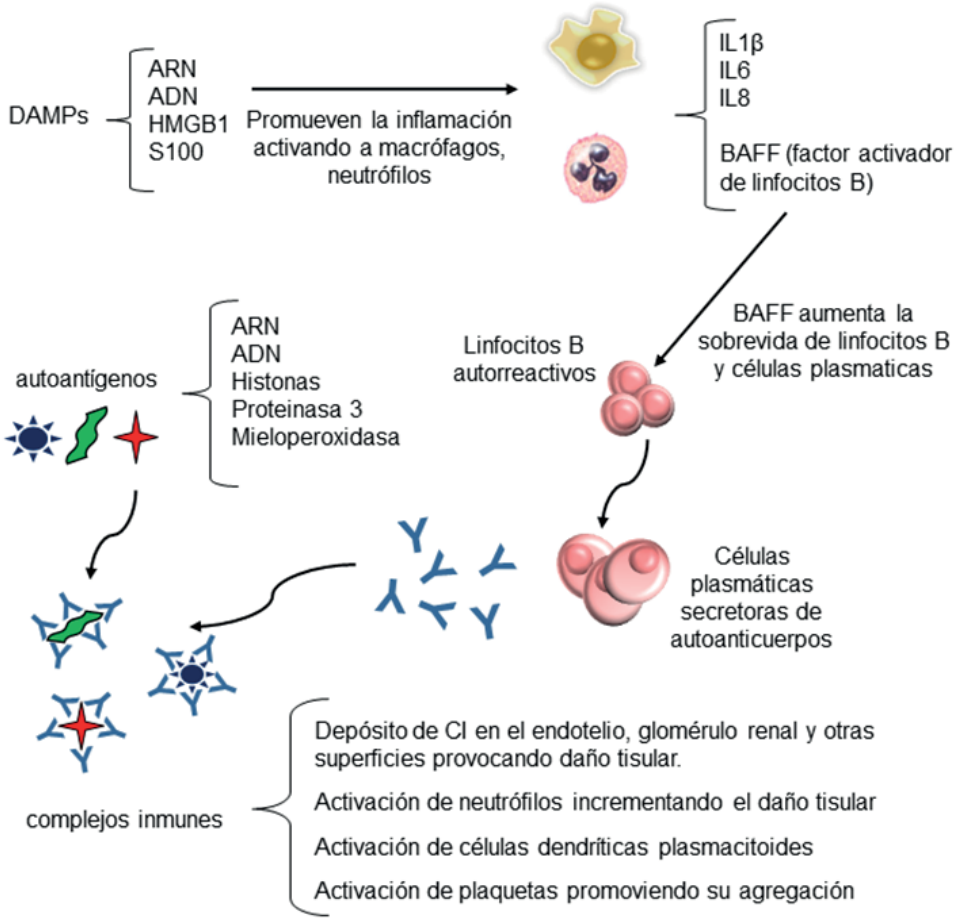
Los pacientes con LES presentan en circulación un tipo de neutrófilos que se denominan de baja densidad porque en los métodos de separación de leucocitos sanguíneos se aislan junto con las células mononucleares a densidad más baja que los neutrófilos normales. Estos neutrófilos tienen ciertas características particulares, como mayor expresión de CD11b y capacidad incrementada para la secreción de TNFα e interferón α[11]. Presentan una tendencia a liberar NETs de manera espontánea, pero además se ha reportado que los pacientes con LES tienen defectos en la degradación de esas estructuras. Así, por ejemplo, exhiben una actividad disminuida de ADNasa1, una de las principales enzimas que degrada el ADN[12]. También se ha reportado que los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico de los pacientes con LES tienen insuficiente capacidad fagocítica. En conjunto, estos defectos funcionales permiten que diversos DAMPs queden expuestos por tiempos más prolongados que lo normal, promoviendo la inflamación mediante la activación de células que los puedan reconocer, como macrófagos y neutrófilos (Figura 2).

Los macrófagos son los principales productores de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1β y TNFα; mientras que los neutrófilos, si bien pueden secretar algunas de estas citoquinas en menor cantidad,

Tabla 1. Patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) y sus receptores celulares

DAMP	RECEPTORES CELULARES	LOCALIZACIÓN DEL RECEPTOR
ADN	TLR9	Membrana endosomal
ARNsimple cadena	TLR7	Membrana endosomal
ARNdoble cadena	TLR3	Membrana endosomal
histonas	TLR2/TLR4	Membrana plasmática
HMGB1	TLR2/TLR4/RAGE	Membrana plasmática
S100s	TLR2/TLR4/RAGE	Membrana plasmática
Cristales de urato	Receptores tipo NOD	citosol
ATP	Receptores tipo NOD	citosol

Figura 2. Mecanismos de control alterados en lupues eritematoso sistémico que resultan en inflamación y autoinmunidad



cumplen un papel clave en la desregulación inmune a través de la producción de BAFF (factor activador del linfocito B)[13]. BAFF es un factor que promueve la sobrevida de los linfocitos B y de las células plasmáticas productoras de anticuerpos, y se encuentra sobreexpresado en muchos pacientes con LES. El efecto de BAFF sobre el compartimento B es muy relevante en esta patología porque permite la activación de linfocitos B autorreactivos, algunos de los cuales reconocen antígenos de los restos celulares que no han sido depurados adecuadamente, por ejemplo los ácidos nucleicos y proteínas de los neutrófilos como proteinasa 3, MPO o histonas[14].

Es importante señalar que los linfocitos autorreactivos son controlados normalmente por mecanismos de tolerancia con el fin de minimizar la aparición de autoinmunidad. Estos procesos de control ocurren tanto durante la ontogenia en los tejidos linfáticos primarios (médula ósea y timo) como sobre células maduras en circulación. Sin embargo, hay ciertas situaciones que disparan la activación de los linfocitos T y B autorreactivos que hayan podido llegar a la sangre. Ése es el caso de las infecciones, que pueden provocar autoinmunidad de distintas maneras. Puede ocurrir que el patógeno exprese antígenos que se parezcan a antígenos propios (mimetismo molecular) y que el ingreso del patógeno dispare la producción de anticuerpos que provoquen daño tisular[15]. Por otro lado, una infección puede exacerbar la inflamación de tal forma que linfocitos que normalmente no se activarían terminen haciéndolo. En LES se ha propuesto una asociación entre la infección por el virus de Epstein Barr y el comienzo de la patología, demostrándose mimetismo molecular entre la proteína viral EBNA1 y las ribonucleoproteínas SmB y Ro60, importantes autoantígenos en esta patología[16]. Aun cuando el patógeno no posea moléculas que puedan parecerse a las propias,

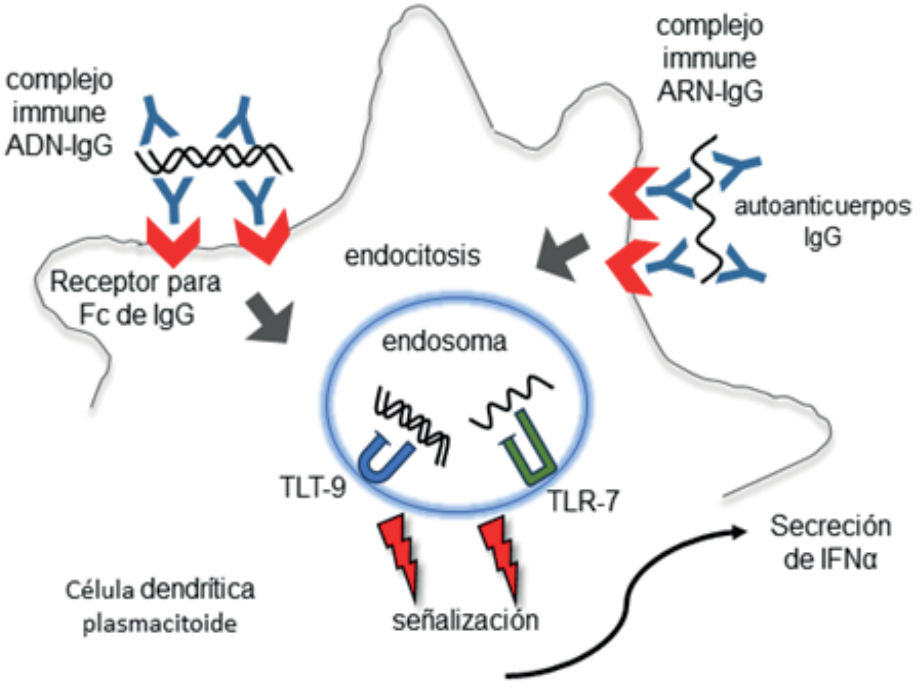
muchas infecciones promueven la activación de linfocitos T y B autorreactivos por aumento de la capacidad de células dendríticas de presentar antígenos, mayor expresión de moléculas coestimulatorias y, en general, el establecimiento de un ambiente inflamatorio propicio a la activación celular[17].

Formación de autoanticuerpos y exacerbación de la inflamación

Una vez producidos los autoanticuerpos, el proceso inflamatorio se agrava con la formación de complejos inmunes entre los autoantígenos y los anticuerpos, que en el LES son mayoritariamente de isotipo IgG. La formación de complejos inmunes tiene importantes consecuencias. Al depositarse sobre superficies como el endotelio o el glomérulo renal exacerban la inflamación a través de distintas vías. Una de ellas es la activación del sistema complemento con la producción de anafilotoxinas como C3a y C5a que son potentes quimioatractantes para neutrófilos[18]. Una vez reclutados en la zona de depósito de complejos inmunes, los neutrófilos pueden reconocer la IgG de los complejos a través de sus receptores para el fragmento Fc de IgG (RFcγ) descargando sus proteasas y/o induciendo el estallido respiratorio con la generación de especies reactivas del oxígeno, como anión superóxido, agua oxigenada y cloraminas. Estos agentes son responsables del daño tisular (Figura 2).

En LES, se ha reportado que los complejos inmunes también juegan un importante papel activando a las células dendríticas plasmacitoides a través de sus RFcγ[19]. Cabe señalar que, si bien la mayoría de las células son capaces de producir IFNα, por ejemplo frente a una infección viral, las células dendríticas plasmacitoides lo hacen en forma más rápida y sostenida. Numerosa evidencia indica que el IFNα es importante en el desarrollo del LES. Aproximadamente el 50% de los pacientes tiene niveles plasmáticos elevados de IFNα y un porcentaje aún mayor muestra una sobreexpresión en los genes relacionados con el IFNα en sus células mononucleares[20]. En los pacientes con LES, los complejos inmunes formados por ADN o ARN como autoantígeno e IgG autorreactiva son reconocidos por los RFcγ de las células dendríticas plasmacitoides y endocitados. En los endosomas contactan con los receptores de tipo toll, TLR7 que une ARN y TLR9 que une ADN, induciendo la activación de la célula y la secreción de IFNα (Figura 3).

Figura 3. Secreción de interferón alfa inducida por complejos inmunes en células dendríticas plasmacitoides



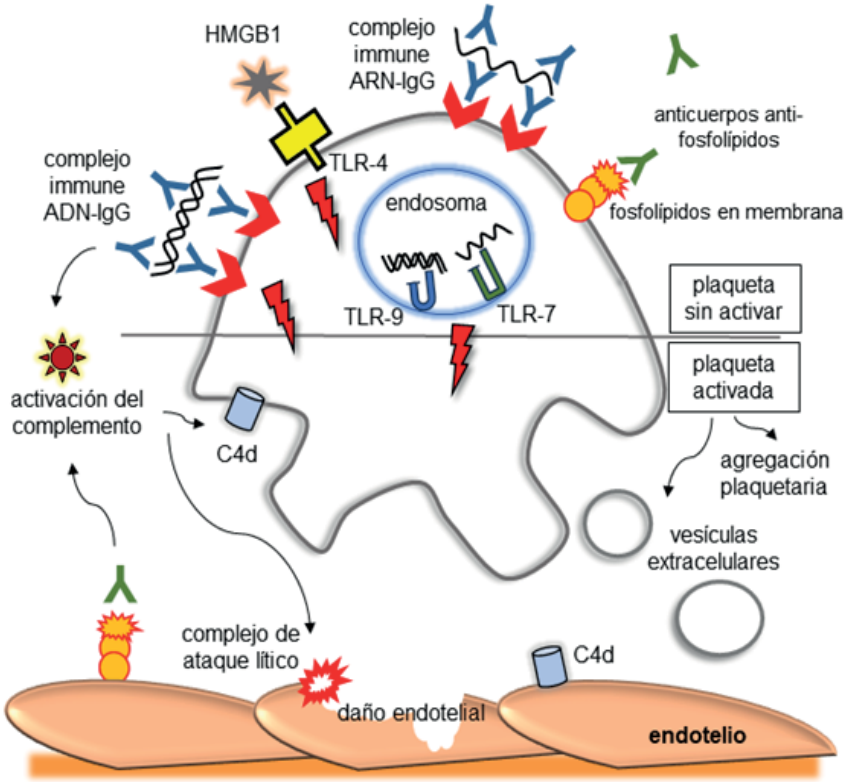
Los complejos inmunes no solo actúan sobre leucocitos. También pueden activar a las plaquetas que cumplen un papel clave en procesos inflamatorios y autoinmunes. Las plaquetas expresan RFcγ, en particular el receptor activador RFcγIIa, a través del cual pueden reconocer a los autoanticuerpos que forman parte de los complejos inmunes[21]. Aunque el RFcγIIa se expresa en muchos tipos celulares, la abundancia relativa de las plaquetas en circulación las convierte en el mayor pool de estos receptores y una pieza fundamental en la depuración de los complejos inmunes.

Por otra parte, las plaquetas exhiben en su membrana antígenos que son reconocidos en forma directa por autoanticuerpos en pacientes con LES. Así por ejemplo, los anticuerpos antifosfolípidos están presentes en alrededor de un tercio de los pacientes con LES[1]. Estos autoanticuerpos reconocen fosfolípidos en la membrana de las plaquetas y promueven la activación y agregación plaquetaria. Asimismo, estos autoanticuerpos se unen a fosfolípidos presentes en el endotelio, los monocitos y las células dendríticas promoviendo la inflamación. Las plaquetas no solo expresan RFcγIIa sino también receptores de tipo toll, como TLR4 que une HMGB1 y calprotectina, cuyos niveles se encuentran elevados en los pacientes con LES. Las plaquetas también expresan TLR7 y TLR9, moléculas capaces de unir el ARN y el ADN de los complejos inmunes respectivamente (Figura 4).

Conclusiones

La inflamación es un proceso fisiológico que se pone en marcha por una infección o por el daño en un tejido y que, en circunstancias normales, se resuelve sin consecuencias en poco tiempo. Para que esto ocurra existen una serie de puntos de control altamente coordinados que limitan la duración y la intensidad de la respuesta inflamatoria. Si estos puntos de control fallan y no se recupera la homeostasis, la inflamación se hace crónica y suele dar lugar a desórdenes autoinmunes. Sin duda, entender mejor los mecanismos regulatorios de la inflamación redundará en beneficios clínicos significativos para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.

Figura 4. Activación de las plaquetas en lupus eritematoso sistémico



Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Wirestam L, Arve S, Linge P and Bengtsson AA. Neutrophils—Important Communicators in Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. Front. Immunol. 2019; 10:2734. Doi: 10.3389/fimmu.2019.02734
2. Nagata S, Segawa K. Sensing and clearance of apoptotic cells. Curr Opin Immunol. 2021; 68:1-8. Doi: 10.1016/j.coi.2020.07.007
3. Chen S, Saeed AF, Liu, Q, Xu Q. y col. Macrophages in immunoregulation and therapeutics. Sig Transduct Target Ther 2023; 8, 207. Doi: 10.1038/s41392-023-01452-1
4. Arandjelovic S, Ravichandran K. Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis. Nat Immunol 2015; 16: 907–917. Doi: 10.1038/ni.3253
5. Perdomo J, Leung HHL. Immune Thrombosis: Exploring the Significance of Immune Complexes and NETosis. Biology 2023; 12:1332. Doi: 10.3390/biology12101332
6. Farrera C, Fadeel B; Macrophage Clearance of Neutrophil Extracellular Traps Is a Silent Process. J Immunol 2013; 191: 2647–2656. Doi: 10.4049/jimmunol.1300436
7. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. Nat Rev Immunol 2023; 23: 274–288. Doi: 10.1038/s41577-022-00787-0
8. Fousert E, Toes R, Desai J. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) take the central stage in driving autoimmune responses. Cells 2020 ; 9:915. Doi: 10.3390/cells9040915
9. Gong, T., Liu, L., Jiang, W. et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. Nat Rev Immunol 2020; 20: 95–112. Doi: 10.1038/s41577-019-0215-7
10. Hoi A, Igel T, Mok CC, Arnaud L. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2024; 403:2326-2338. Doi: 10.1016/S0140-6736(24)00398-2.
11. Denny MF, Yalavarthi S, Zhao W, Thacker SG y col. A Distinct Subset of Proinflammatory Neutrophils Isolated from Patients with Systemic Lupus Erythematosus Induces Vascular Damage and Synthesizes Type I IFNs. J Immunol 2010; 184: 3284–3297. Doi: 10.4049/jimmunol.0902199
12. Martínez Valle F, Balada E, Ordi-Ros J, Vilardell-Tarres M. DNase 1 and systemic lupus erythematosus. Autoimmunity Reviews 2008; 7: 359-363. Doi:10.1016/j.autrev.2008.02.002
13. Scapini P, Nardelli B, Nadali G, Calzetti F y col. G-CSF–stimulated Neutrophils Are a Prominent Source of Functional BLyS. J Exp Med 2003; 197: 297–302. Doi:10.1084/jem.20021343
14. Aymonnier K, Amsler J, Lamprecht P, Salama A, Witko-Sarsat V. The neutrophil: A key resourceful agent in immune-mediated vasculitis. Immunol Rev. 2023; 314: 326-356. Doi: 10.1111/imr.13170
15. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, Pacheco Y y col. Molecular mimicry and autoimmunity. J Autoimmunity 2018; 95: 100-123. Doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.012.
16. Poole B D, Scofield, R H, Harley, J B, James, J A. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. Autoimmunity 2006; 39: 63–70. Doi: 10.1080/089169305004848
17. Wang L, Wang F-S, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. J Intern Med 2015; 278: 369–395. Doi: 10.1111/joim.12395
18. Luo S, Hu D, Wang M, Zipfel PF, Hu Y. Complement in Hemolysis- and Thrombosis- Related Diseases. Front Immunol. 2020; 11. DOI:10.3389/fimmu.2020.01212
19. Elkon K, Casali P. Nature and functions of autoantibodies. Nat Clin Pract Rheumatol 2008; 4:491-8. Doi: 10.1038/ncprheum0895
20. Infante B, Mercuri S, Dello Strologo A y col. Unraveling the Link between Interferon-α and Systemic Lupus Erythematosus: From the Molecular Mechanisms to Target Therapies. Int J Mol Sci 2022; 23:15998. Doi: 10.3390/ijms232415998
21. Nicolai L, Pekayvaz K, Massberg S. Platelets: Orchestrators of immunity in host defense and beyond. Immunity. 2024; 57:957-972. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.04.008

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Inmunotrombosis y complemento

Immunothrombosis and complement

Célia Dos Santos.

Instituto de Medicina Experimental – CONICET – Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires; Argentina.

cdossantosimex@gmail.com

SIMPOSIO G - INMUNOLOGÍA EN HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 127-134
Octubre 2024

Palabras claves: hemostasis, coagulación, complemento.

Keywords: haemostasis, coagulation, complement.

Introducción

El resurgimiento de conocimientos pasados, junto con mecanismos identificados recientemente, permitió descifrar que los sistemas del complemento y de la coagulación no funcionan de forma independiente, sino que sus procesos fisiopatológicos se pueden entrelazar. Los actores celulares y moleculares imputados a cada sistema son en realidad parte de una red común, amplia y compleja[1]. La relación ancestral entre los dos sistemas, debido a sus orígenes evolutivos compartidos, se destaca por orquestar la defensa del huésped frente a patógenos invasores y lesiones. Ambas vías se caracterizan por cascadas de amplificación basadas en la activación de una serie de proteasas de serina y reguladas por inhibidores específicos. El sistema del complemento juega un papel central en la inmunidad innata, siendo una línea de defensa contra bacterias, hongos y virus. Las investigaciones en el área evidenciaron que el complemento participa en una multitud de procesos celulares, como puente entre la inmunidad innata y la adquirida, como regulador de la homeostasis y en el control de la autoinmunidad[2]. El fenotipo y la función de las plaquetas, las células endoteliales y las células inmunitarias dependen del equilibrio entre el complemento y la coagulación. Estos procesos permiten una regulación estrecha de la inmunidad innata y de la hemostasia a fines de evitar daños no deseados y una trombosis diseminada. Una alteración de la interconexión entre inflamación y coagulación determina la inmunotrombosis (o tromboinflamación) en trastornos clínicos como la sepsis, el tromboembolismo venoso, la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), algunas microangiopatías trombóticas (púrpura trombocitopénica trombótica - PTT, síndrome urémico hemolítico atípico - SUHa), el síndrome antifosfolípido, la enfermedad de células falciformes, el cáncer o la COVID-19[3]. Los mecanismos de interacción entre moléculas del sistema hemostático y del sistema del complemento son cada vez más descifrados, pero la importancia clínica de tales mecanismos necesita más investigación.

Sistema del complemento

El sistema del complemento comprende un conjunto de más de 50 proteínas plasmáticas y de superficie celular y se reparte en 3 vías: la vía clásica, la vía de las lectinas y la vía alternativa[4]. Cada vía inicia el proceso inmunológico con diferentes factores para inducir la liberación de anafilatoxinas (C3a, C5a). Estos fragmentos peptídicos son capaces de reclutar más células inmunológicas generando una amplificación de la respuesta inmune y la formación del complejo de ataque a membrana (CAM) o C5b-9 que permite la destrucción de las células indeseables. La activación de la vía clásica, con la unión de complejos de inmunoglobulinas (IgG e IgM) a C1q, activa las subunidades C1r y C1s. La activación de la vía de las lectinas utiliza miembros de la familia de las lectinas de unión a manosa (MBL) y ficolinas (H y L), como receptores de reconocimiento de patrones, que activan las serina proteasas asociadas a MBL, MASP-1 y MASP-2. La vía clásica y de las lectinas permiten escindir C2 y C4 para formar la convertasa C3 (C4bC2b). La activación de la vía alterna convierte C3 en una forma bioactiva C3(H2O) en la fase fluida, la cual después de su unión al factor B (CFB) y la intervención del factor D (CFD) genera la C3 convertasa (C3bBb). La unión de una proteína sérica llamada properdina estabiliza la C3 convertasa, prolongando su vida media. Las convertasas C3 generan C3b al escindir el C3 libre para la formación de las convertasas C5. El componente C5 escindido por las convertasas genera C5b el cual se fija a la membrana de la célula blanco para continuar con el desenlace común de las tres vías (vía terminal), y la formación del complejo C5b-9.

Actores hemostáticos

La hemostasia primaria implica la formación del tapón plaquetario. Frente a una lesión de los vasos, las células endoteliales se encogen y/o desprenden, exponiendo la matriz subendotelial procoagulante. Las proteínas de la matriz liberadas en la circulación, tales como el colágeno y el factor de von Willebrand (FvW) se unen a receptores de la superficie plaquetaria para iniciar la adhesión, activación y agregación de las plaquetas[5]. Las plaquetas activadas exponen a la superficie los fosfolípidos aniónicos (fosfastidilserina y condroitín sulfato) de la bicapa de membrana y liberan de sus gránulos componentes hemostáticos (factor de activación plaquetaria, factor plaquetario 4, P-selectina entre otros) al origen del tapón plaquetario, así como reclutadores y activadores de los neutrófilos y monocitos como respuesta inflamatoria al daño endotelial.

La hemostasia secundaria conduce a la formación de fibrina por las proteínas de la coagulación. Frente a un daño vascular, el factor tisular (FT), disponible en una reserva subendotelial, se desencripta y se activa[6]. La formación de un complejo FT con el factor VIIa conduce a una transición conformacional que permite la activación del FVIIa. A continuación, el FT activa el factor X, y lo transforma en moléculas de factor Xa para iniciar la cascada de la coagulación. El FXa activado interactúa con el factor Va para formar el complejo protrombinasa en la superficie de las células portadoras de FT y convierte la protrombina en trombina. Pequeñas cantidades de trombina activan las plaquetas a través de los receptores activados por proteasa (PAR) y activarán el bucle de retroalimentación factor XIa-IXa en la superficie de las plaquetas adherentes/agregadas vía las fosfatidilserinas[7]. El FIXa con el factor VIIIa forma el complejo «tenasa» que activará entonces más FX. Simultáneamente, las trazas de trombina activarán los factores XIa, VIII (cofactor del FIX) y V (cofactor del FX), lo que aumenta drásticamente la actividad catalítica de FIX y FX. Por último, la activación de la trombina (factor IIa) conduce a la formación de fibrina dentro del tapón hemostático que puede ser estabilizada por el factor XIII activado por la trombina. Paralelamente, la liberación local de polifosfato por las plaquetas activadas estimula la vía de contacto de la coagulación mediante la activación del factor XII[8]. En esa vía, el FXII activado (FXIIa) provoca la conversión de precalicreína en calicreína, que a su vez impulsa una mayor activación del FXII. La calicreína escinde el quininógeno de alto peso molecular (HMWK por sus siglas en inglés) y genera bradiquinina.

Estos procesos están finamente regulados por mecanismos antitrombóticos para limitar la activación en el lugar de la lesión, y finalmente el coágulo se disuelve por fibrinólisis.

Interdependencia del complemento con las plaquetas

Las plaquetas activadas tienen la capacidad de unir factores del complemento en su superficie. Al nivel de la vía clásica, las plaquetas expresan receptores

del C1q (gC1qR/P33 y cC1qR) descriptos por regular la agregación y activación de los trombocitos[9]. A la inversa, las plaquetas también pueden liberar C1q al activarse, reclutando así otras plaquetas. Hay evidencia de que las micropartículas derivadas de plaquetas (PMP), una población heterogénea de vesículas (<1 mm) generadas a partir de la membrana plasmática tras la activación plaquetaria, activan el sistema del complemento mediante la expresión de gC1qR/p33. Además, las proteínas precursoras del complemento C3 y C4, que son secretadas por los gránulos α plaquetarios, pueden inducir la activación de la vía clásica. En cuanto a otro mecanismo paracrino, la unión de C1q a C1qR coopera con el condroitín sulfato A para estimular aún más la activación del complemento mediada por C1q a través de la vía clásica. Al mismo tiempo, la interacción C1q-C1qR induce la liberación de P-selectina, mediando así la agregación plaquetaria y estimulando la adhesión al endotelio o a los leucocitos. Del mismo modo, el C3 unido a las plaquetas parece actuar como ligando para el receptor del complemento CR1 leucocitario (CD35), favoreciendo potencialmente las interacciones plaqueta-leucocito[10].

Con relación a la vía de las lectinas, las plaquetas activadas se unen a Ficolin-1, Ficolin-2 y Ficolin-3, lo que se asoció con la activación de MASP-1 y MASP-2 durante la formación de coágulos sanguíneos[11]. Al inverso, se ha demostrado que el complejo MBL/MASP activa las plaquetas en un modelo murino de trombosis oclusiva. Además, MASP-1 y MASP-2 pueden escindir los factores de coagulación protrombina, fibrinógeno, factor XIII e inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina *in vitro*[12].

La vía alternativa también actúa en la interacción de las plaquetas activadas con las células inmunitarias, ya que los neutrófilos activados pueden liberar properdina, que recluta C3b o C3(H2O) para formar C3bBb o una nueva convertasa de C3 unida a la célula, C3(H2O)Bb, en la superficie de las plaquetas. La properdina puede ser reclutada por C3(H2O) en la superficie de las plaquetas, promoviendo la activación del complemento. *In vitro*, la inhibición de la regulación del complemento en la superficie celular aumenta significativamente la deposición de complemento en plaquetas activadas con properdina en la superficie[13]. Al mismo tiempo, las plaquetas son capaces de secretar CFD, activando así la vía alternativa a través del clivaje de CFB[14]. Los datos experimentales mostraron que la P-selectina en la superficie de las plaquetas activadas es suficiente para activar el sistema del complemento a través de la unión a C3b y la posterior formación del complejo C3bBb. Este mecanismo regula la respuesta inflamatoria que se produce al nivel local de la trombosis. Más recientemente, en un modelo de ratones que carecen de C3 se observaron tiempos de hemorragia prolongados, indicador de una relación directa entre el complemento y la activación plaquetaria[15].

La vía terminal del complemento también induce la activación plaquetaria. Se ha demostrado que concentraciones sublíticas de C5b-9 se unen a la superficie de las plaquetas e inducen su activación y la secreción de gránulos α[16]. A su vez, el C5b-9 induce cambios en la orientación de la membrana fosfolipídica de las plaquetas potenciando la unión del factor Va (FVa) y la generación de trombina[17]. Además, se ha demostrado que el C5b-9 induce la secreción plaquetaria del FvW, de la P-selectina y de las citoquinas proinflamatorias, así como la liberación de PMP, regulando las respuestas tromboinflamatorias[18,19].

Neutrófilos y trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)

Simultáneamente al reclutamiento y la adhesión de plaquetas y monocitos al endotelio vascular dañado al inicio de una infección localizada y/o una agresión inflamatoria vascular, los neutrófilos son claves desde las etapas tempranas de la tromboinflamación. Los neutrófilos responden de forma innata a muchos estímulos, como los PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos por sus siglas en inglés), los DAMP (patrones moleculares asociados a daño), los péptidos formilados y las anafilatoxinas C3a y C5a, generadas y liberadas en la circulación por activación del sistema del complemento. Los neutrófilos liberan diversas enzimas proteolíticas, especies reactivas de oxígeno, citoquinas y quimioquinas, y PF4. Estas pueden tener un profundo impacto en la tromboinflamación, por ejemplo, activando aún más las plaquetas, los factores de coagulación FV, FVIII y FX, y el componente del complemento C5 mediante proteólisis específica. Además, pueden inactivar los factores reguladores de la coagulación y del complemento como el inhibidor de la vía del FT (TFPI), la trombomodulina (TM) y la anti-trombina (AT)[20,21].

Los neutrófilos activados también pueden liberar

trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Las NETs son estructuras en forma de red que se secretan durante un tipo especializado de muerte celular en el que la célula permanece intacta y conserva cierta función biológica. Las NETs atrapan y eliminan bacterias y patógenos invasores, y proporcionan una matriz para la agregación de plaquetas y glóbulos rojos, contribuyendo a la trombosis y la tromboinflamación. Son provocadas por diversos estímulos, como bacterias y virus, plaquetas activadas, hipoxia, especies reactivas del oxígeno y citoquinas. La descarga de NETs por los neutrófilos también puede ser desencadenada por C3a y C5a a través de interacciones con sus receptores, C3aR y C5aR, respectivamente, por C5b-9, así como consecuencia de la opsonización con C3b/iC3b[22].

Dado que las NETs comprenden múltiples constituyentes, como ADN, histonas, diversas enzimas proteolíticas, factores del complemento C3 y CFB, lípidos y otras proteínas asociadas[22], no cabe duda de su rol como puente entre la coagulación y el complemento. Sus componentes cargados negativamente proporcionan superficies para la activación de la vía de contacto de la coagulación, lo que da lugar a la generación de FXIa, FXIIa y calicreína. Las NETs también liberan FT funcional vía la circulación de vesículas extracelulares con FT expuesto a sus superficies, las cuales participan en la amplificación local de la generación de trombina. Las NETs disponen mayoritariamente de las histonas H3 y H4 que actúan como DAMP para la activación del complemento y permiten de concentrar localmente algunas enzimas (elastasa, catepsina G, myeloperoxidasa) liberadas por los neutrófilos que pueden activar también el complemento[23]. Estas proteasas se caracterizan por su rol proinflamatorio y procoagulante inhibiendo la acción de la TM e inactivando ciertos inhibidores de las vías de coagulación y del complemento, tal como TFPI. Las interacciones observadas en las NETS son la prueba de la interconexión entre complemento y coagulación y son actores centrales del proceso de inmunotrombosis.

Interacción entre sistemas del complemento y de la coagulación

La investigación sobre la vinculación entre complemento y coagulación se intensificó sobre todo por el potencial de desarrollo de nuevos tratamientos. Algunas de las observaciones realizadas *in vitro* quedan por ser confirmadas *in vivo* y poder extrapolar los hallazgos a la clínica. Dentro de lo observado, la trombina parece activar directamente C3 y C5, de manera independiente a la formación de la convertasa C3, considerando ese mecanismo como una nueva vía del complemento[24]. Sin embargo, los estudios demostrando esa función de la trombina utilizaron concentraciones de trombina superiores a su concentración fisiológica indicando que tal vez el impacto de la trombina en la activación del complemento sea menor que pensado inicialmente[25]. Eso parece confirmado por un estudio *in vivo* que no pudo demostrar una correlación entre los niveles del complejo trombina-antitrombina y C5a cuando se utilizó un modelo de ratón de trombosis venosa inducida por estasis de la vena cava inferior.

Otros factores del sistema de coagulación, tales como FXIa, FXa, FIXa y la plasmina, fueron descriptos como capaz de escindir C3 y C5 en modelos murinos; algunos siendo unos efectores potentes como la plasmina que genera C5a con una eficacia similar a las de las convertasas C5[26]. Estos hallazgos sugieren que los efectos de la trombina en la activación del complemento pueden deberse en realidad a la actividad de la plasmina generada por la propia trombina.

El FXIIa también activa el complemento, clivando C1r para desencadenar la formación de la convertasa C3 de la vía clásica pero se desconoce si tiene un rol fisiopatológico *in vivo*. Al mismo nivel de esa vía de activación por contacto, la calicreína no solo escinde la HMWK, generando bradiquinina, sino que también escinde varias proteínas del complemento, como C3, C5 y CFB[27]. El receptor de C1q, gC1qR, se descubrió como un receptor de alta afinidad para HMWK y FXII[28]. Esa capacidad del gC1qR para activar directamente la vía clásica del complemento y también el sistema calicreína-quinina-bradiquinina demuestra que tiene un rol esencial en la tromboinflamación. Los dos ligandos correspondientes a cada vía (HMWK y C1q) están colocalizados en células endoteliales activadas y tejido inflamatorio, e ilustran el estado tromboinflamatorio de algunas enfermedades tal como la aterosclerosis, los trastornos malignos o el angioedema[29]. Al nivel regulatorio, el inhibidor de C1 (C1-INH) es un potente modulador de la vía clásica del complemento y del sistema de quininas, neutralizando los efectos de los complejos FXIIa, FXIa, calicreína y HMWK-precalicreína[27,29].

El rol de las proteínas C3a y C5 (C5a y C5b) se extiende a varios procesos de la coagulación. Esto incluye la activación de las plaquetas, la inducción de la expresión del FT, la activación de las células endoteliales con la secreción del FvW, así como una mayor exposición de la P-selectina que se encuentra en las células endoteliales activadas y en las plaquetas[21,26]. El componente terminal del complemento C5b-9 permite exponer el complejo de protrombinasa a la superficie de las plaquetas, liberando así grandes cantidades de trombina[17]. Estos efectos procoagulantes son evidenciados en enfermedades asociadas a una desregulación del complemento como la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) o el síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) en los cuales las micro o macro trombosis pueden ser rápidamente letales en ausencia de tratamiento.

A su vez, las proteínas de la vía de las lectinas fueron también descriptas por actuar con los componentes de la coagulación. MASP-2 escinde la protrombina en trombina, mientras que MASP-1 comparte actividades con la trombina, clivando el FXIII, la HMWK, el fibrinógeno y activando el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI)[30]. *In vivo*, MASP-1 estaría implicada en la trombogénesis tanto en modelos animales como en plasma humano[31,32]. Además, un estudio demostró que MASP-1 es capaz de inducir la coagulación solo a través de la escisión de la protrombina[32]. Al inverso, Kozarcanin y col.[11] demostraron que la activación plaquetaria seguida de la formación de fibrina durante la generación del coágulo, conduce a la activación tanto de MASP-1 como de MASP-2, amplificando aún más la coagulación, así como la inflamación en los trastornos trombóticos.

Varios estudios observacionales han revelado que C3, C4, C5a y CFB, se localizan en los trombos[33], donde pueden iniciar y mantener la inflamación. El C3 mejora la estabilidad del coágulo y aumenta su resistencia a la fibrinólisis al unirse directamente a la fibrina, lo que concuerda con la prolongación del tiempo de hemorragia y el retraso de la trombosis tras la lesión en ratones que carecen de C3[34]. Algunos trastornos inflamatorios, como la aterosclerosis permitieron relacionar el complemento con el sistema del plasminógeno (Pg) dado que se observó una colocalización de componentes del complemento con Pg[35]. Ubicada en la superficie del coágulo, la generación de plasmina puede ocurrir en sitios de lesión en células endoteliales, leucocitos o plaquetas – actores de la amplificación de la trombina y la propagación del coágulo – y donde se han identificado varios receptores para Pg. La plasmina activada tPa (activador de Pg tisular) o uPa (activador de Pg tipo uriquinasa) participa en el reclutamiento y la activación de las células inflamatorias e inmunitarias de forma directa e indirecta mediando la activación proteolítica de C3 y C5 y liberando las potentes anafilatoxinas, C3a y C5a[36,37]. Los datos de la literatura no consensuan en que la plasmina podría proporcionar una ruta alternativa propia para la generación de las convertasas C3 o C5 y la generación de C5b-9 en las superficies celulares[37].

Crosstalk entre reguladores de la coagulación y del complemento

Las enzimas asociadas a los sistemas de complemento, coagulación, vía de contacto y fibrinólisis son reguladas constantemente por varios mecanismos de inhibición. Uno de los inhibidores más importantes en la coagulación es la antitrombina (AT), cuyos blancos principales son la trombina, el FXa y el FIXa. Las deficiencias funcionales de la AT aumentan sustancialmente el riesgo de trombosis. Cabe destacar que la AT también inhibe MASP-1 y MASP-2[38], aunque se desconoce su importancia fisiopatológica en la activación del complemento. El inhibidor C1-INH es una serpina de amplia especificidad interviniendo tanto en la vía de activación por contacto de la coagulación[39] como de la vía clásica del complemento, inactivando FXa y la plasmina por un lado, y bloqueando la formación de la C3 convertasa de las vías clasica y de las lectinas por otro lado.

La glicoproteína de membrana (anclaje glicosilfosfatidilinositol – GPI), llamada inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), forma un complejo con FT/FVIIa/FXa. Las células endoteliales microvasculares, los monocitos, las plaquetas y las células musculares lisas expresan TFPI de forma constitutiva. Además de su papel en la coagulación, TFPI inhibe la vía de las lectinas al interferir con la escisión de C4 y C2 vía MASP-2[40]. Asimismo, el trastorno hematológico clonal y adquirido, HPN, asociado con un exceso de activación del complemento y un mayor riesgo de trombosis, está causado por una mutación en el gen del fosfatidilinositol glicano de clase A que codifica la proteína necesaria para el anclaje GPI de varias proteínas, incluyendo en particular los reguladores

negativos del complemento CD55 y CD59, pero también TFPI.

El factor H del complemento (CFH) es uno de los reguladores más importantes de la formación de las convertasas C3. CFH se une a los glicosaminoglicanos y C3b en la superficie endotelial y en conjunto con otro modulador, CD46, actúa de cofactor para el clivaje de C3b en iC3b, mediado por el factor I del complemento (CFI); mecanismo que inhibe su interacción con CFB. A su vez, CFH puede disociar la convertasa C3 de la vía alternativa (C3bBb). Trabajos recientes demostraron un vínculo estrecho de coregulación complemento-hemostasia. La unión de CFH con los factores de coagulación afecta principalmente a la activación de la actividad procoagulante de las dos vías extrínseca e intrínseca convergentes, y a la conversión del complemento C3b en iC3b[41]. CFH se une a factores de coagulación relevantes para la activación de la coagulación, como el factor de coagulación de la vía extrínseca FXI, el intrínseco FXII y la trombina. La actividad proteolítica del FXa aumenta en presencia de polifosfato, un polianión protrombótico que también se une al CFH y presenta actividad anticomplemento[42]. CFH también se une al fibrinógeno, a la fibrina y dentro del coágulo de fibrina, así como al FXIII [41]. Mientras que la deficiencia hereditaria o adquirida de CFH se relaciona predominantemente con trastornos renales raros, como el SUHa, cambios más moderados en los niveles plasmáticos circulantes de CFH se han relacionado con enfermedades infecciosas, vasculares u oculares[43,44]. Otras enfermedades, en las que la trombosis (o hemorragia) se presenta junto con una disfunción de la activación y regulación del complemento, incluyen HPN, la lesión por isquemia-reperfusión, la coagulación intravascular diseminada y la sepsis. Un estudio reciente sobre la sepsis mostró una correlación entre los niveles plasmáticos de CFH con el tiempo de coagulación aPTT y los niveles de fibrinógeno. Adicionalmente, los perfiles de coagulación y fibrinólisis en pacientes con SUHa y MAT secundaria se caracterizan por un aPTT aumentado[45]. Estos hallazgos apoyan estudios que describieron un aPTT elevado en plasma humano empobrecido en CFH[46]. Asimismo, las concentraciones plasmáticas de CFH, pero posiblemente también las variantes genéticas asociadas al gen CFH o los anticuerpos anti-CFH que afectan a sus interacciones con los factores de coagulación, pueden tener un impacto directo en las funciones hemostáticas en enfermedades asociadas con anomalías de la vía alternativa del complemento.

Experimentos in vitro han demostrado que la unión del FvW con CFH potencia la inactivación de C3b en iC3b mediada por el factor I[47]. Además, la TM, una glicoproteína con rol de cofactor de trombina y activador de TAFI, puede unirse a C3b[48] y a C3 a través de su dominio similar a la lectina[49]. A su vez, en presencia de CFH, la TM es capaz de potenciar moderadamente la inactivación de C3b mediada por el factor I en iC3b y regular la actividad del complemento en el suero[48]. Sin embargo, un estudio observacional de población plantea recientemente que la presencia de variantes en el gen de la TM en pacientes con SUHa, sugiriendo inicialmente una predisposición a desarrollar la enfermedad, no tendría finalmente relevancia clínica[50].

Conclusión

La investigación sobre inmunotrombosis ha permitido una mejor comprensión integrada de los procesos protrombóticos y proinflamatorios durante una infección por patógeno o una lesión vascular. Estos mecanismos complejos e interdependientes forman bucles de amplificación que facilitan la propagación del daño endotelial, la desregulación del sistema inmunitario y los procesos trombóticos. Las consecuencias clínicas de estas interacciones son evidentes en diversas patologías en las que la coagulación y la inflamación son fenómenos intricados. Sin embargo, la mayoría de los procesos que implican la coagulación, las plaquetas y la activación del complemento requieren una caracterización más exhaustiva mediante nuevos estudios experimentales u observacionales, a fin de identificar las dianas más prometedoras para la aplicación o el desarrollo de tratamientos adecuados. Varias moléculas terapéuticas novedosas dirigidas contra el complemento, factores de la coagulación, plaquetas, neutrófilos y NETs están siendo evaluadas en estudios clínicos en curso de desarrollo.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Pryzdial ELG, Leatherdale A, Conway EM. Coagulation and complement: Key innate defense participants in a seamless web. Front Immunol 2022; 13: 918775.
2. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. Front Immunol 2015; 6: 262.
3. Marcos-Jubilar M, Lecumberri R, Páramo JA. Immunothrombosis: Molecular Aspects and New Therapeutic Perspectives. JCM 2023; 12: 1399.
4. Mogollon Molina N, Rotondo S, Dos Santos C, Sanchez-Luceros A. Biomarcadores y blancos moleculares del complemento en el diagnóstico de las Microangiopatías Trombóticas. Acta bioquím clín latinoam 2020; 54: 437–53.
5. Clemetson KJ. Platelets and Primary Haemostasis. Thrombosis Research 2012; 129: 220–4.
6. Zelaya H, Rothmeier AS, Ruf W. Tissue factor at the crossroad of coagulation and cell signaling. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2018; 16: 1941–52.
7. Stegner D, Nieswandt B. Platelet receptor signaling in thrombus formation. J Mol Med 2011; 89: 109–21.
8. Weitz JI, Fredenburgh JC. Platelet polyphosphate: the long and the short of it. Blood 2017; 129: 1574–5.
9. Peerschke EIB, Yin W, Grigg SE, Ghebrehiwet B. Blood platelets activate the classical pathway of human complement. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006; 4: 2035–42.
10. Rawish E, Sauter M, Sauter R, Nording H, Langer HF. Complement, inflammation and thrombosis. British J Pharmacology 2021; 178: 2892–904.
11. Kozarcanin H, Lood C, Munthe-Fog L, y col. The lectin complement pathway serine proteases (MASPs) represent a possible crossroad between the coagulation and complement systems in thromboinflammation. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2016; 14: 531–45.
12. Hess K, Ajjan R, Phoenix F, Dobó J, Gál P, Schroeder V. Effects of MASP-1 of the Complement System on Activation of Coagulation Factors and Plasma Clot Formation. Lenting PJ, editor. PLoS ONE 2012; 7: e35690.
13. Saggu G, Cortes C, Emch HN, Ramirez G, Worth RG, Ferreira VP. Identification of a Novel Mode of Complement Activation on Stimulated Platelets Mediated by Properdin and C3(H2O). The Journal of Immunology 2013; 190: 6457–67.
14. Kenney DM, Davis AE. Association of alternative complement pathway components with human blood platelets: Secretion and localization of factor D and β1H globulin. Clinical Immunology and Immunopathology 1981; 21: 351–63.
15. Subramaniam S, Jurk K, Hobohm L, y col. Distinct contributions of complement factors to platelet activation and fibrin formation in venous thrombus development. Blood 2017; 129: 2291–302.
16. Martel C, Cointe S, Maurice P, y col. Requirements for Membrane Attack Complex Formation and Anaphylatoxins Binding to Collagen-Activated Platelets. Ryffel B, editor. PLoS ONE 2011; 6: e18812.
17. Hamilton KK, Hattori R, Esmon CT, Sims PJ. Complement proteins C5b-9 induce vesiculation of the endothelial plasma membrane and expose catalytic surface for assembly of the prothrombinase enzyme complex. Journal of Biological Chemistry 1990; 265: 3809–14.
18. Ando B, Wiedmer T, Hamilton KK, Sims PJ. Complement proteins C5b-9 initiate secretion of platelet storage granules without increased binding of fibrinogen or von Willebrand factor to newly expressed cell surface GPIIb-IIIa. J Biol Chem 1988; 263: 11907–14.
19. Hattori R, Hamilton KK, McEver RP, Sims PJ. Complement proteins C5b-9 induce secretion of high molecular weight multimers of endothelial von Willebrand factor and translocation of granule membrane protein GMP-140 to the cell surface. J Biol Chem 1989; 264: 9053–60.
20. Massberg S, Grahl L, Von Bruehl M-L, y col. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. Nat Med 2010; 16: 887–96.
21. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol 2013; 13: 34–45.
22. de Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. Cell Mol Immunol 2019; 16: 19–27.
23. Keragala CB, Draxler DF, McQuilten ZK, Medcalf RL. Haemostasis and innate immunity – a complementary relationship: A review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways. Br J Haematol 2018; 180: 782–98.
24. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, y col. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. Nat Med 2006; 12: 682–7.
25. Krisinger MJ, Goebeler V, Lu Z, y col. Thrombin generates previously unidentified C5 products that support the terminal complement activation pathway. Blood 2012; 120: 1717–25.
26. Foley JH, Conway EM. Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. Circulation Research 2016; 118: 1392–408.
27. Conway EM. Reincarnation of ancient links between coagulation and complement. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2015; 13: S121–32.
28. Ghebrehiwet B, CebadaMora C, Tantral L, Jesty J, Peerschke EIB. gC1qR/p33 Serves as a Molecular Bridge between the Complement and Contact Activation Systems and Is an Important Catalyst in Inflammation. In: Lambris JD, editor. Current Topics in Complement. Boston, MA: Springer US; 2006. p. 95–105.
29. Ghebrehiwet B, Kaplan AP, Joseph K, Peerschke EIB. The complement and contact activation systems: partnership in pathogenesis beyond angioedema. Immunological Reviews 2016; 274: 281–9.
30. Krarup A, Gulla KC, Gál P, Hajela K, Sim RB. The action of MBL-associated serine protease 1 (MASP1) on factor XIII and fibrinogen. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics 2008; 1784: 1294–300.
31. La Bonte LR, Pavlov VI, Tan YS, y col. Mannose-Binding Lectin-Associated Serine Protease-1 Is a Significant Contributor to Coagulation in a Murine Model of Occlusive Thrombosis. The Journal of Immunology 2012; 188: 885–91.
32. Jenny L, Dobó J, Gál P, Schroeder V. MASP-1 Induced Clotting – The First Model of Prothrombin Activation by MASP-1. Rooijakkers SH, editor. PLoS ONE 2015; 10: e0144633.
33. Howes J-M, Richardson VR, Smith KA, y col. Complement C3 is a novel plasma clot component with anti-fibrinolytic properties. Dia-

betes and Vascular Disease Research 2012; 9: 216–25.

34. Gushiken FC, Han H, Li J, Rumbaut RE, Afshar-Kharghan V. Abnormal platelet function in C3-deficient mice. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2009; 7: 865–70.
35. Torzewski M, Bhakdi S. Complement and atherosclerosis—united to the point of no return? Clinical Biochemistry 2013; 46: 20–5.
36. Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, Ky col. Molecular Intercommunication between the Complement and Coagulation Systems. The Journal of Immunology 2010; 185: 5628–36.
37. Foley JH, Walton BL, Aleman MM, y col. Complement Activation in Arterial and Venous Thrombosis is Mediated by Plasmin. EBioMedicine 2016; 5: 175–82.
38. Paréj K, Dobó J, Závodszky P, Gál P. The control of the complement lectin pathway activation revisited: Both C1-inhibitor and antithrombin are likely physiological inhibitors, while α2-macroglobulin is not. Molecular Immunology 2013; 54: 415–22.
39. Zeerleder S. C1-Inhibitor: More Than a Serine Protease Inhibitor. Semin Thromb Hemost 2011; 37: 362–74.
40. Keizer MP, Pouw RB, Kamp AM, y col. TFPI inhibits lectin pathway of complement activation by direct interaction with MASP-2. Eur J Immunol 2015; 45: 544–50.
41. Heurich M, McCluskey G. Complement and coagulation crosstalk – Factor H in the spotlight. Immunobiology 2023; 228: 152707.
42. Wijeyewickrema LC, Lameignere E, Hor L, y col. Polyphosphate is a novel cofactor for regulation of complement by a serpin, C1 inhibitor. Blood 2016; 128: 1766–76.
43. Chen S-F, Wang F-M, Li Z-Y, Yu F, Zhao M-H, Chen M. Plasma complement factor H is associated with disease activity of patients with ANCA-associated vasculitis. Arthritis Res Ther 2015; 17: 129.
44. Shimizu J, Fujino K, Sawai T, Tsujita Y, Tabata T, Eguchi Y. Association between plasma complement factor H concentration and clinical outcomes in patients with sepsis. Acute Medicine & Surgery 2021; 8: e625.
45. Sakurai S, Kato H, Yoshida Y, y col. Profiles of Coagulation and Fibrinolysis Activation-Associated Molecular Markers of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Acute Phase. JAT 2020; 27: 353–62.
46. McCluskey G, Davies GE, Velounias RL, y col. Complement Regulator Factor H is a Cofactor for Thrombin in both Pro- and Anticoagulant Roles. 2021.
47. Bettoni S, Galbusera M, Gastoldi S, y col. Interaction between Multimeric von Willebrand Factor and Complement: A Fresh Look to the Pathophysiology of Microvascular Thrombosis. The Journal of Immunology 2017; 199: 1021–40.
48. Heurich M, Preston RJS, O'Donnell VB, Morgan BP, Collins PW. Thrombomodulin enhances complement regulation through strong affinity interactions with factor H and C3b-Factor H complex. Thrombosis Research 2016; 145: 84–92.
49. Koeppe JR, Ellis G, Joannides N, Wiltsie V. Investigating the Role of Thrombomodulin in the Activation of Complement. Biophysical Journal 2018; 114: 571a.
50. Huerta A, Arjona E, Portoles J, y col. On the relevance of thrombomodulin variants in atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney International 2023; 104: 851–5.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Pros y contras de los criterios de clasificación de SAF/EULAR 2023

Pros and Cons of the 2023 EULAR/APS classification Criteria

María Lucila Romero.

Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, IADT. Bs. As; Argentina.

Draromerolucila.hematologia@gmail.com

SIMPOSIO H - SAF: AVANCES, DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 135-140
Octubre 2024

Palabras claves: Síndrome antifosfolipídico, clasificación, ventajas, desventajas.

Keywords: antiphospholipid syndrome, classification, advantages, disadvantages.

Introducción

El Síndrome Antifosfolipídico (SAF) es un desorden autoinmune caracterizado por eventos trombóticos recurrentes, morbilidad en el embarazo y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPLs) persistentes en título moderado/alto. Desde su primera descripción en 1983, que llevo a la realización de los criterios de clasificación de Sapporo en 1999, revisados de Sydney 2006[1], han surgido significativos avances en relación a la comprensión de los aPLs (Figura 1)[2]. Debido a las conocidas limitaciones de estos criterios, un comité internacional multidisciplinario respaldado por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Alianza Europea de Asociaciones por la Reumatología (EULAR) desarrolló en el 2023 los nuevos criterios de clasificación de SAF[3].

Los aPLs tienen un rol complejo y multifacético que se extiende mucho más allá de su contribución a un estado hipercoagulable y a las complicaciones durante el embarazo. Actualmente son reconocidos por su capacidad de gatillar inflamación y vasculopatía.

Los nuevos criterios de clasificación de SAF ACR/EULAR representan una significativa actualización para abordar esta complejidad. Con una especificidad del 99%, estos criterios proporcionan una base para futuras investigaciones. Los nuevos criterios han redefinido al síndrome antifosfolipidico: ha dejado de ser una Trombofilia adquirida y es reconocido actualmente con una enfermedad autoinmune con múltiples manifestaciones clínicas[4].

Proceso de desarrollo y validación de los nuevos criterios ACR/EULAR 2023

El desarrollo y la validación de los nuevos criterios de clasificación de SAF fue un proceso meticuloso y riguroso, diseñado para mejorar la especificidad y sensibilidad en la identificación de pacientes con SAF. Este proceso se llevó a cabo en varias fases, que incluyeron la colaboración de expertos internacionales y el uso de metodologías avanzadas de investigación y consenso[5-7].

Figura 1. Potenciales mecanismos del SAF y rol de los aPL.

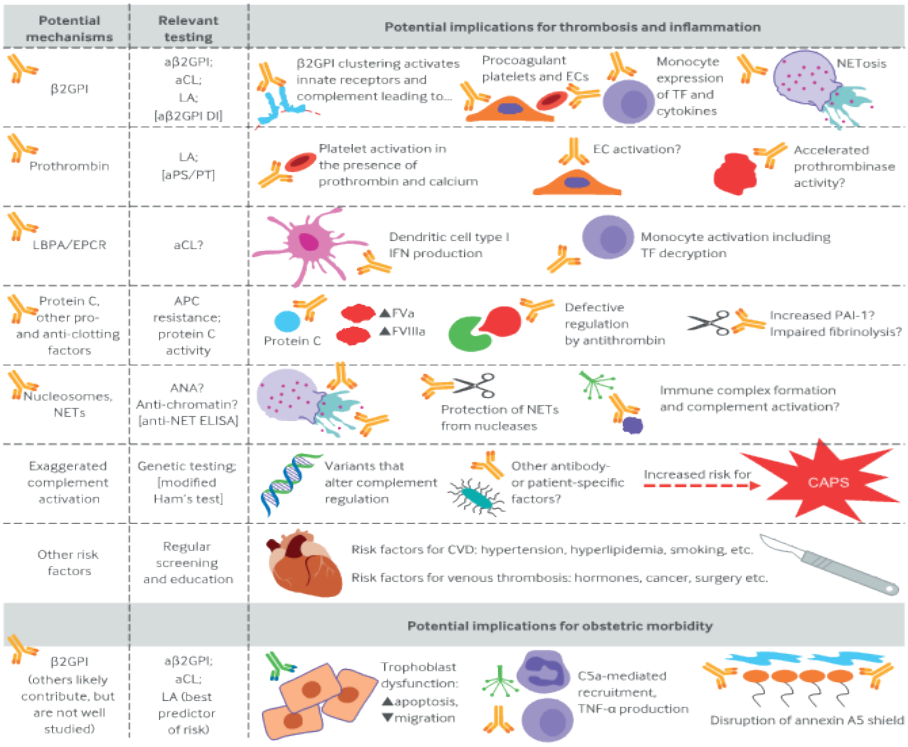


Fig 2 | Some potential mechanisms of antiphospholipid syndrome. Columns indicate potential mechanisms, relevant laboratory testing, and in on thrombosis, inflammation, or obstetric morbidity. Laboratory tests in brackets are not widely available for clinical use. ECs=endothelial cel IFN=interferon; LBPA/EPCR=lysobisphosphatidic acid/endothelial protein C receptor; NETs=neutrophil extracellular traps; PAI=plasminogen activator inhibitor; PS/PT=phosphatidylserine/prothrombin; TF=tissue factor; TNF=tumor necrosis factor

1) Generación de Criterios (Fase I y II):
   - Se identificaron 27 criterios clínicos y de laboratorio candidatos a través de una revisión de la literatura y consultas con expertos.
   - Se utilizaron métodos de consenso Delphi y técnicas de modelado estadístico para evaluar la relevancia de cada uno de los criterios.
2) Reducción y ponderación de criterios (Fase III y IV):
   - Los criterios se redujeron a un conjunto manejable basado en su especificidad y utilidad clínica. Los criterios seleccionados fueron aquellos que tuvieron una capacidad predictiva significativa.
   - Se asignaron puntos a cada criterio, estableciendo un sistema de puntuación aditiva que determina un umbral para clasificar a un paciente como SAF.
3) Validación y Fiabilidad:
   - Los criterios finales fueron validados utilizando cohortes de pacientes y controles, evaluando su precisión y aplicabilidad.
   - Se llevaron a cabo estudios de fiabilidad inter-observador para asegurar la consistencia en la aplicación de los criterios.

Como clasificar el SAF según los criterios ACR/EULAR 2023

Los criterios de clasificación de SAF se estructuran en dos fases principales: criterios de entrada y criterios ponderados. A continuación se detalla cómo utilizar estos criterios para clasificar a los pacientes. (Tabla 1)[3].

Criterio de entrada:

- Prueba de aPL positiva:

Para ser considerados para la clasificación, los pacientes deben tener al menos una prueba positiva de aPL dentro de los tres años de un criterio clínico asociado a aPL. Las pruebas incluyen el ensayo funcional de coagulación para anticoagulante lùpico (LA) y las pruebas de ELISA para anticuerpos anticardiolipina (aCL) y/o anticuerpos anti B2 glicoproteína 1 (antiB2 GP1) en isotipos IgG o IgM.

Criterios ponderados:

Los criterios se dividen en seis dominios clínicos y dos dominios de laboratorio, con un sistema de puntuación ponderado que asigna puntos según la relevancia y la gravedad de cada criterio. Los

dominios y criterios son:

Dominios clínicos:

- Tromboembolismo venoso (TEV) macrovascular: incluye eventos como la trombosis venosa profunda.
- Trombosis arterial macrovascular: considera a el infarto de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV).
- Microvascular: incluye manifestaciones como la vasculitis y otras complicaciones microvasculares.
- Obstétrico: considera las pérdidas fetales recurrentes o preeclampsia grave.
- Válvula cardíaca: engrosamiento vegetaciones valvulares de causa no infecciosa
- Hematológico: trombocitopenia

Dominios de laboratorio:

- Ensayo funcional de coagulación para LA: evalúa la presencia de anticoagulante lúpico.
- ELISA para aCL y/o antiB2 GP1 IgG/IgM: miden los niveles de dichos anticuerpos

Pautas para la clasificación:

- Definiciones estrictas: cada criterio incluye definiciones estrictas basadas en la revisión de la literatura y el consenso del comité directivo lo que asegura que los criterios sean aplicados de

Tabla 1. Criterios clasificación ACR/EULAR 2023

DOMINIOS Y CRITERIOS CLINICOS	PESO
Dominio 1: Macrovascular (Tromboembolismo venoso TEV)	
• TEV con perfil de alto riesgo de TEV	1
• TEV sin perfil de alto riesgo de TEV	3
Dominio 2: Macrovascular (Trombosis arterial TA)	
• TA con perfil de alto riesgo de enfermedad cardiovascular	2
• TA sin perfil de alto riesgo de enfermedad cardiovascular	4
Dominio 3: Microvascular	
• Sospechado	2
• Establecido	3
Dominio 4: Obstétrico	
• Tres o más pérdidas pre-fetales (< 10 sem) y/o fetal temprana (10 sem 0 dia a 15 sem 6 días).	1
• Muerte fetal (16 sem a 33 sem 6 dias) en ausencia de preeclampsia (PEC) severa o insuficiencia placentaria (IP) severa.	1
• PEC o IP severa antes de semana 34 (34 sem 0 dias) con o sin muerte fetal.	3
• PEC y IP antes de semana 34 (34 sem 0 dias) con o sin muerte fetal.	4
Dominio 5: Válvula cardíaca	
• Engrosamiento	2
• Vegetación	4
Dominio 6: Hematología	
• Trombocitopenia (20 – 130 x 109/L)	2
DOMINIOS Y CRITERIOS DE LABORATORIO (aPL)	
Dominio 7: Prueba de aPL por ensayo funcional basado en coagulación (prueba de anticoagulante lúpico LA)	
• LA positivo (una vez)	1
• LA positivo (persistente)	5
Dominio 8: Prueba de aPL por ensayo en fase sólida (aCL y/o antiB2 GP1). Persistente	
• Moderado – Alto positivo (IgM) (aCL y/o antiB2 GP1)	1
• Moderado positivo (IgG) (aCL y/o antiB2 GP1)	4
• Alto positivo (IgG) (aCL o antiB2 GP1)	5
• Alto positivo (IgG) (aCL y antiB2 GP1)	7

manera consistente y precisa.
- Causas igualmente o más probables: si existen causas igualmente o más probables para un evento (excepto en el caso de TEV y factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares), ese ítem no debe ser contabilizado en la puntuación total.
- Cálculo de puntos: se debe contar el ítem de mayor peso en cada dominio hacia el puntaje total.

Clasificación de un paciente como SAF: *debe acumular al menos tres puntos en cada uno de los dominios clínicos y de laboratorio. Esto asegura que los pacientes clasificados como SAF tengan una combinación significativa de manifestaciones clínicas y evidencia de laboratorio.*

Se recomienda la utilización de la calculadora de criterios en línea[8].

Ventajas de los nuevos Criterios ACR/EULAR 2023

1) **Mayor especificidad y precisión diagnostica:** la inclusión de un sistema de puntuación aditiva que asigna valores específicos a cada criterio clínico y de laboratorio permite una clasificación más precisa de los pacientes, reduciendo la posibilidad de diagnósticos falsos positivos. Al establecer un umbral de puntos para la clasificación coma se asegura que solo aquellos con evidencia significativa de SAF sean clasificados como tales, mejorando así la especificidad.
2) **Incorporación de nuevos biomarcadores y manifestaciones clínicas:** Incorporan una gama más amplia de manifestaciones clínicas, incluyendo manifestaciones microvasculares y complicaciones adicionales como las alteraciones en las válvulas cardiacas y la trombocitopenia. En relación a los biomarcadores se enfatiza en la persistencia relacionada al evento clínico, el título específico de los mismos y la combinación entre ellos. Esto permite una identificación más completa y detallada de los pacientes con SAF, considerando tanto los síntomas típicos como los que no lo son.
3) **Mejora en la estratificación del riesgo:** El ponderar los criterios de acuerdo con su relevancia clínica permite una mejor estratificación del riesgo. Esto significa que los pacientes con múltiples factores de riesgo pueden ser identificados de manera más efectiva, facilitando decisiones de tratamiento más personalizadas y adecuadas a la situación clínica de cada paciente.
4) **Consistencia entre la investigación y la práctica clínica:** la implementación de un sistema de puntuación estandarizado proporciona una herramienta coherente y reproducible para la clasificación de pacientes en investigaciones y ensayos clínicos. Esto no solo mejora la comparabilidad de los estudios, sino que también facilita la selección de cohortes homogéneas, lo que es crucial para la validez de los resultados de investigación.
5) **Claridad en la diferenciación entre Clasificación y Diagnóstico:** los nuevos criterios establecen claramente que están diseñados para fines de clasificación y no para el diagnóstico clínico directo. Es crucial evitar la confusión en la práctica clínica, los médicos deben utilizar estos criterios como una guía para la identificación de casos para investigación, pero no para decisiones diagnósticas definitivas, lo que resalta la necesidad de una evaluación clínica exhaustiva para confirmar el diagnóstico y planificar el manejo adecuado.
6) **Facilitación del desarrollo de terapias dirigidas:** Con una clasificación más precisa y una mejor estratificación del riesgo, los nuevos criterios pueden ayudar a identificar subgrupos específicos de pacientes con SAF que puedan beneficiarse de terapias dirigidas o intervenciones específicas. Esto es particularmente relevante para el desarrollo de tratamientos personalizados que abordan las diversas manifestaciones y complicaciones del SAF.

Desventajas de los nuevos criterios ACR/EULAR 2023

1) **Menor sensibilidad para casos atípicos:** la mejora en la especificidad de los nuevos criterios se acompaña de menor sensibilidad (84% vs 99%)1, especialmente en pacientes con manifestaciones menos comunes del SAF.
2) **Complejidad en la aplicación clínica:** El sistema de puntuación si bien es útil para la clasificación precisa, puede ser complejo de aplicar en la práctica clínica diaria. La necesidad de calcular puntos basados en una variedad de criterios clínicos y de laboratorio podría ser una barrera en entornos con recursos limitados o donde los médicos no estén familiarizados con los nuevos sistemas de puntuación, llevando a una implementación inconsistente y a gran variabilidad en la interpretación de los resultados.

3) **Confusión entre clasificación y diagnóstico:** Los criterios ACR/EULAR 2023 estan diseñados específicamente para la clasificación de casos para investigación, no para el diagnóstico clínico definitivo. Sin embargo, existe el riesgo de que estos criterios sean utilizados inapropiadamente como una herramienta de diagnóstico en la práctica clínica lo que llevaría a errores en la gestión de los pacientes.
4) **Limitaciones en la identificación de pacientes con múltiples factores de riesgo:** El enfoque en puntuaciones basadas en criterios específicos puede no captar completamente la complejidad de casos en los que múltiples factores de riesgo interactúan entre sí para contribuir al desarrollo del SAF.
5) **Desafíos en la validación y generalización de los criterios:** A pesar de un riguroso proceso de validación, siempre existe la posibilidad de que los criterios no se generalicen bien a todas las poblaciones o contextos clínicos. Diferencias en la prevalencia de factores de riesgo, variaciones en las prácticas de laboratorio y la heterogeneidad genética entre las poblaciones pueden afectar la aplicabilidad de los criterios, limitando su utilidad en ciertos entornos.

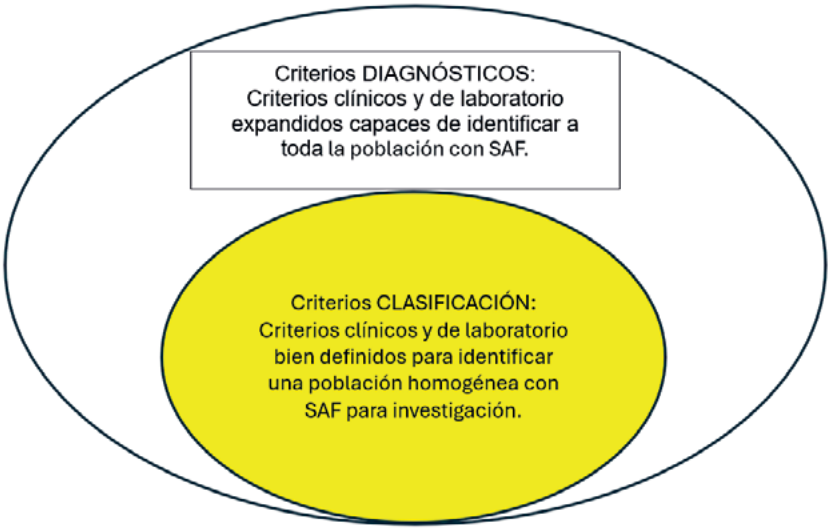
Cuál es el objetivo de los nuevos criterios?

El objetivo de los nuevos criterios de clasificación es la identificación de cohortes homogéneas para fines de investigación; es de suma importancia que tanto los investigadores como los clínicos comprendan en profundidad las implicancias de estos criterios, ya que en ambos escenarios puede haber mala interpretación de los criterios de clasificación[9].

Puede ocurrir que debido a que un paciente no cumple con los criterios de clasificación para SAF se infiera que no puede participar en ningún estudio de investigación. Esta afirmación es incorrecta ya que el caso puede ser incierto aún o atípico pero no podemos decir que no es SAF, sino que es controversial. Asumiendo esto el paciente debería ser analizado de manera separada, en una cohorte distinta a la de los pacientes que cumplen con todos los criterios. Idealmente aquellos pacientes que no reúnen todos los criterios deberían reunir o el mismo criterio clínico o el mismo criterio de laboratorio para ser analizados en conjunto, de manera separada pero homogéneos entre sí. De hecho, es probable que los resultados de dichos estudios sean de utilidad en el futuro para realizar actualizaciones de los criterios de clasificación.

Otra afirmación errónea es: Debido a que el paciente cumple con los criterios, puedo confirmar el diagnóstico e iniciar tratamiento. Como ya se ha mencionado los criterios son solo de clasificación y no guías de manejo clínico. El diagnóstico de SAF es una compleja ecuación realizada por los profesionales de la salud y se basan en el perfil de aPL, la fuerza de asociación entre los aPLs y el evento clínico y todas las otras potenciales causas del evento. Se espera que las futuras investigaciones basadas en los criterios si puedan ayudar a generar guías para el manejo clínico (Figura 2).

Figura 2. Diferencia criterios diagnósticos y de clasificación



La alta especificidad de los nuevos criterios de clasificación incrementara la calidad de las investigaciones en SAF y probablemente gatille el interés en desarrollar estudios bien diseñados, randomizados, controlados y estratificados por riesgo. El objetivo a largo plazo es proveer a los profesionales de la salud estudios con evidencia de alta calidad que ayuden a la realización de guías para mejorar el manejo y los resultado de los pacientes con SAF. A corto plazo estos criterios no deben ser utilizados para el diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, parcialmente pueden servir como guía para la evaluación de pacientes con aPL positivos.

Conclusión

Los nuevos criterios ACR/EULAR 2023 representan un avance significativo en la clasificación del SAF. A pesar de sus desventajas, la mejora en la especificidad, la inclusión de nuevas manifestaciones y la clara diferenciación entre clasificación y diagnóstico aportan un marco más sólido para futuras investigaciones. Es crucial que los médicos comprendan y utilicen estos criterios de manera adecuada para maximizar sus beneficios.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295-306
2. Knight JS, Branch D, Ortel T, Antiphospholipid Syndrome, advances in diagnosis, pathogenesis and management. BMJ 2023;380:e069717 http://dx.doi.org/10.1136/ bmj-2021-069717
3. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, Amoura Z, Andrade D, Andreoli L, Artim-Esen B, Atsumi T, Avcin T, Belmont HM, Bertolaccini ML, Branch DW, Carvalheiras G, Casini A, Cervera R, Cohen H, Costedoat-Chalumeau N, Crowther M, de Jesus G, Delluc A, Desai S, De Sancho M, Devreese KM, Diz-Kucukkaya R, Duarte-Garcia A, Frances C, Garcia D, Gris JC, Jordan N, Leaf RK, Kello N, Knight JS, Laskin C, Lee AI, Legault K, Levine SR, Levy RA, Limper M, Lockshin MD, Mayer-Pickel K, Musial J, Meroni PL, Orsolini G, Ortel TL, Pengo V, Petri M, Pons-Estel G, Gomez-Puerta JA, Raimboug Q, Roubey R, Sanna G, Seshan SV, Sciascia S, Tektonidou MG, Tincani A, Wahl D, Willis R, Yelnik C, Zuily C, Guillemin F, Costenbader K, Erkan D; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. Arthritis Rheumatol 2023;75:1687-1702.
4. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2018;378:2010.
5. Barbhaiya M, Abreu M, Amigo M, et al. Development of new International classification criteria for antiphospholipid syndrome: needs assessment assay [abstract]. Lupus 2016;25.
6. Barbhaiya M, Zuily S, Ahmadzadeh Y, et al. Development of a new International antiphospholipid syndrome classification criteria phase I/II report: generation and reduction of candidate criteria. Arthritis Care Res (Hoboken) 2021;73:1490–501.
7. Bobba RS, Johnson SR, Davis AM. A review of the Sapporo and revised Sapporo criteria for the classification of antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 2007;34:1522–7.
8. American College of Rheumatology. Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Calculator. Atlanta, ACR, 2023. Available online at: https://rheumatology.org/criteria
9. Erken D, Turk J Hematol 2024;41:37-40

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Tromboprofilaxis primaria en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos

Primary thromboprophylaxis in patients with positive antiphospholipid antibodies

Diana Penchasky

Médica hematóloga del Servicio de Clínica Médica de la Sección Hematología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

diana.penchasky@hospitalitaliano.org.ar

SIMPOSIO H - SAF: AVANCES, DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 141-149
Octubre 2024

Palabras claves: síndrome antifosfolípido, anticuerpos antifosfolípidos, síndrome antifosfolípido obstétrico.

Keywords: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, obstetric antiphospholipid syndrome.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un desorden autoinmune, sistémico y tromboinflamatorio. Es la causa más frecuente de trombofilia adquirida. Se caracteriza por trombosis y / o morbilidad obstétrica asociado a 1 o más anticuerpos antifosfolípidos (aFLs) persistentemente positivos: anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipinas (aCL) IgG / IgM y/o anti beta2 glicoproteina I ((aβ2GPI) Ig G/ Ig M. Las pruebas para la determinación de los mismos deben ser realizadas en ≥2 ocasiones con un intervalo de 12 semanas [1, 2] (Tabla 1)

Tabla 1.

Criterios clínicos / obstétricos	
Trombosis venosa, arterial, microvascular	
Morbilidad obstétrica	
- 1 ≥ Muerte fetal inexplicable de un feto morfológicamente normal (FMN) de > de 10 semanas de gestación	
- 1 ≥ Nacimiento prematuro de un neonato MN < 34 semanas de gestación por preeclamsia (PE) severa / eclampsia o insuficiencia placentaria (IP)	
- 3 ≥ abortos espontáneos consecutivos inexplicables < 10 semanas de gestación, excluidas anormalidades hormonales o anatómicas maternales y causas cromosómicas maternas y paternas	
Criterios de laboratorio	
AL	
aCL	isotipo IgG y/o IgM en títulos medios o altos: > 40 GPL -MPL o > percentilo 99
aβ2GPI	isotipo IgG y/o IgM en > percentilo 99

Algunos individuos presentan anticuerpos aFLs sin manifestaciones clínicas asociadas a SAF, son portadores asintomáticos y no todos desarrollan trombosis. Motivo por el cual se habla de un 2do hit necesario para disparar el evento trombótico (infección, enfermedad de tejido conectivo, anticonceptivos cirugías, embarazo , postparto, inmovilidad prolongada)[3]. La presencia asintomática de aFLs aumenta con la edad, algunos suelen ser más frecuentes en individuos añosos como las aCL y la aβ2GPI e incluso podemos hallarlos en pacientes con enfermedades crónicas, típicas de la edad, como patología cardiovascular. El AL y la hipertensión arterial (HTA) son factores de riesgo (FR) independientes en portadores de aFLs asintomáticos para la aparición del 1er evento trombótico, motivo por el cual en la población añosa es difícil definir el riesgo de desarrollar SAF[4]. Se observó la presencia de aFLs asintomáticos en un 6-25% de pacientes con Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACV). El estudio APASS (Antiphospholipid antibodies and stroke study) demostró que la presencia de aFL es un FR independiente para ACV. Los pacientes positivos para aFL tienen mayor riesgo de ACV[5]. Los aFLs también se pueden detectar durante la evaluación de enfermedades reumáticas: Lupus eritematoso sistémico (LES), Sindrome de Sjogren (Sd de Sjogren), Artritis reumatoidea (AR), Esclerosis sistémica (ES), enfermedad de Behcet, en pacientes con cáncer, ingesta de determinadas drogas, trastornos neurológicos, en la evaluación de trombocitopenias, por una prueba de sífilis falsa positiva o un tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado entre otras tantas situaciones. Tengamos en cuenta también las manifestaciones llamadas no criterios que pueden verse en pacientes con anticuerpos aFLs positivos, (sin trombosis y sin complicaciones obstétricas) entre ellos: trombocitopenia, anemia hemolítica, patología valvular cardiaca, nefropatía, migraña, disfunción cognitiva, livedo reticularis (LR) / racemosa[6,7].

Epidemiologia

Si bien epidemiológicamente no hay estudios suficientemente robustos como para determinar la incidencia de SAF en la población general, se estima que la prevalencia en la población es de 40 - 50 casos por 100.000 personas y la incidencia anual de 2.1 personas por 100.000. Estudios observacionales con poca rigurosidad en el seguimiento, muestran que los aFLs podrían ser positivos en casi un 13% de los pacientes con ACV, 11% de los pacientes con infarto de miocardio, 9.5% de los pacientes con trombosis venosa profunda y 6% de mujeres embarazadas sin SAF[8,9]. Un trabajo publicado en 2023 hace referencia a la prevalencia de los aFLs en enfermedades reumáticas[9] (Tabla 2).

La prevalencia de los aFLs persistentemente positivos en la población sana aún no se conoce[8]. Se considera que la presencia de títulos altos de aFLs persistentemente positivos ocurriría en menos del 1% de la población sana y estos aFLs frecuentemente son descubiertos de manera no intencional.

Pacientes con anticuerpos aFLs positivos

Es fundamental estratificar el riesgo de complicaciones trombóticas u obstétricas en los pacientes con aFLs positivos y determinar la mejor estrategia de prevención primaria basada: en el perfil de los aFLs, en escalas que permitan predecir el riesgo de dichas complicaciones, en la presencia de enfermedades sistémicas autoinmunes (ESA), en los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) convencionales y FR para trombosis[11] (Tabla 3) La pregunta que surge sería: ¿debemos ofrecerle

Tabla 2. Prevalencia de los aFL en enfermedades reumáticas.

Prevalencia de aFLs en las enfermedades del tejido conectivo: 14.05%
Merashli y col: la presencia de aCL y aβ2GPI aumentan la prevalencia de complicaciones en la ES: hipertensión pulmonar, enfermedad renal, trombosis, infarto digital[10]
Sd de Sjogren: asociado con AL: predictor de ACV, trombosis venosa
AR: prevalencia de aFLs 28%, la presencia de aFLs son considerados de mal pronóstico para la evolución de la enfermedad
La prevalencia de aFLs en pacientes con LES es del 15% - 34% para AL 12% -44% para aCL y del 10% -19% para aβ2GPI. De los individuos con LES que son positivos para aFLs entre un 20% -50% desarrollan eventos trombóticos[1]

tromboprofilaxis 1ria (TPX 1ria) a todos los pacientes con anticuerpos aFLs positivos? Respuesta difícil, a dia de hoy se sigue debatiendo al respecto.

Empezemos por determinar el **perfil de aFL** (isotipo(s), título, combinación) y evaluar si se trata de un **perfil clínicamente significativo.** ¿Qué se entiende por perfil clínicamente significativo?

Se define por la presencia persistente de aFL (AL y/o título moderado a alto de aCL / aβ2GPI) o título superior al percentil 99) evaluado en 2 ocasiones con al menos 12 semanas de separación para evitar falsos positivos.

El perfil de aFL puede ser de alto, mediano o bajo riesgo (Tabla 4)[12].

Se han propuesto distintas *escalas de puntaje para estratificar el riesgo trombótico y obstétrico* de estos pacientes. En 2012 el Score aFL (aPL-S **a**nti**P**hosph**L**ipid **Score**) propuesto por Otomo y col., utilizado para predicción de trombosis y riesgo de SAF basada sólo en los perfiles de los anticuerpos aFLs[13].

En 2013 Sciascia y col. propusieron otra escala: **aGAPSS** ("adjusted Global AntiPhospholipid Syndrome Score") (es una modifcacIón del GAPSS) que fue validado en SAF y LES con aFLs y no sólo cuantificaba el riesgo asociado con aFL sino que también incluía FRCV convencionales: hipertensión, hiperlipidemia[14-15] (Tabla 5).

Estas escalas han sido validadas por distintos estudios, sobretodo en lo que refiere al riesgo trombótico, pero no son consideradas herramientas de utilidad para identificar pacientes con alto riesgo de complicaciones obstétricas. Pregnolato y col[16] publicaron el algoritmo EUREKA para embarazo que incluye títulos bajos de anticuerpos aFLs, pero hay 1 sólo estudio retrospectivo y se requiere de validaciones en cohortes externas[17].

El AL persistente y la triple positividad, en relación al perfil de aFLs, son los de mayor riesgo. Dentro de los predictores más importantes, en lo que respecta a resultados obstétricos adversos, estarían la doble o triple positivIdad, el AL y el antecedentes de trombosis previa.

Otro punto fundamental para la estratificación de riesgo es determinar **la coexistencia de ESA** (generalmente LES), **la presencia de FRCV convencionales y FR transitorios** para trombosis.

Los pacientes con ***LES*** y ***aFL positivo***s tienen un riesgo anual de presentar un 1er evento trombótico mayor que el de la población general portadora de aFLs sin FR trombóticos agregados: 4% vs <1%[18]. El

Tabla 3. Estratificar el riesgo.

- Perfil aFL clínicamente significativo
- Score aFL / aGAPSS ("adjusted Global AntiPhospholipid Syndrome Score")
- ESA (enfermedades sistémicas autoinmunes)
- Factores de Riesgo para trombosis / FRCV

Tabla 4. Títulos y perfil de aFL

Títulos de aFL medios-altos
► aCL de isoformas Ig G o Ig M en títulos >40 unidades GPL / MPL o > al Perentil 99, por Elisa standarizado / aβ2GPI de isotipo IgG y/o IgM en título > al percentil 99, por Elisa standarizado (2) (medios >40 / altos >80 unidades GPL / MPL respectivamente)
Perfil de aFL de alto riesgo
► La presencia (en 2 o más ocasiones al menos con 12 semanas de separación) de AL (medido según directrices ISTH), o de doble positividad (cualquier combinación de LA, aCL o aβ2GPI) o triple positividad (los tres subtipos) de aFLs, o la presencia de títulos de aFLs persistentemente altos. confieren un alto riesgo para el desarrollo de trombosis y complicaciones del embarazo.
Perfil de aFL de bajo riesgo
► Anticuerpos aislados aCL o /aβ2GPI con titulos bajo-medio, especialmente si son transitoriamente positivos.

Tabla 5. aGAPSS.

aCL IgG / IgM	5 puntos	**aGAPSS** valores de 7-10 > probabilidad de trombosis venosa, arterial
aβ2GPI IgG / IgM	4 puntos	
AL	4 puntos	
Hiperlipidemia	3 puntos	
Hipertensión arterial	1 puntos	

LES por sí mismo es un FR independiente de trombosis, más del 30% de los pacientes con LES tienen aFLs persistentemente positivos[19].

Dentro de los **FRCV convencionales** debemos evaluar la presencia de: HTA, hipercolesterolemia, tabaco, sedentarismo, dislipidemia, diabetes, obesidad, LDL elevado y **FR transitorios** para trombosis: cirugías, inmovilización prolongada, embarazo, postparto.

En 2018 un estudio revisó la literatura existente y notó que la incidencia anual de riesgo trombótico entre portadores de aFL positivo era de un 1.3 -5,3% [11,12].Varios estudios evaluaron el riesgo de **aparición de la 1er trombosis entre individuos con aFL clínicamente significativos y notaron que la incidencia anual más alta de trombosis se observó en individuos con doble o triple positividad o en aquellos con AL positivo**[20,21,22].

Con toda esta información volvemos a preguntarnos:

¿debemos ofrecerle TPX1ria a todos los pacientes con aFLs positivos?

Qué dicen los expertos ante diferentes escenarios:

<u>Tromboprofilaxis 1ria en portadores asintomáticos de anticuerpos aFL y en pacientes con anticuerpos aFL positivos</u>

(Recomendaciones basadas en Guías Internacionales)

1 - Portadores asintomáticos de aFL (que no reúnen criterios para SAF) c*on perfil aFLde alto riesgo* con o sin FR tradicionales: *SE RECOMIENDA Dosis baja de aspirina (DBA):75-100 mg /día*[12,23,24].

2 - Pacientes con LES, (que no reúnen criterios para SAF)

2 a - con perfil aFL de alto riesgo, SE RECOMIENDA, profilaxis 1ria con DBA:75-100 mg/día[12,23,24].

2 b - *con perfil aFL de bajo riesgo, PODRÍA SER CONSIDERADA la profilaxis con DBA*[12].

3 - *Mujer No Embarazada, con historia de SAF obstétrico ((SAFO: tiene criterios obstétricos sin antecedentes trombóticos) con o sin LES: SE RECOMIENDA profilaxis con DBA*, pero luego de una adecuada evaluación del riesgo trombosis / hemorragia (perfil aFL, coexistencia de FRCV, intolerancia / contraindicación a la Aspirina (A) y en función de estos datos evaluar[12].

Recomendaciones de la Liga Europea contra el Reumatismo /European League Against Rheumatism (EULAR)[12].

Guia del Colegio Americano de Reumatología / American College of Rheumatology (ACR)[25].

En el *16º Congreso Internacional de Anticuerpos aFLs* acotaron que se debe evaluar el riesgo individual para sangrado / reflujo gastroesofágico en los pacientes en quienes indicamos medicación[6].

En principio el riesgo de trombosis en pacientes asintomáticos con perfil de aFL de bajo riesgo y sin FR para trombosis es muy bajo y se desaconseja la TPX 1ria[12]. No obstante, la coexistencia de HTA y AL son FR independientes para eventos trombóticos en portadores asintomáticos y la TPX 1ria debería considerarse. También en estos pacientes, la TPX 1ria con HBPM en dosis profilácticas debería indicarse en periodos de alto riesgo trombótico como embarazo, postparto, inmovilización, cirugía[4,12].

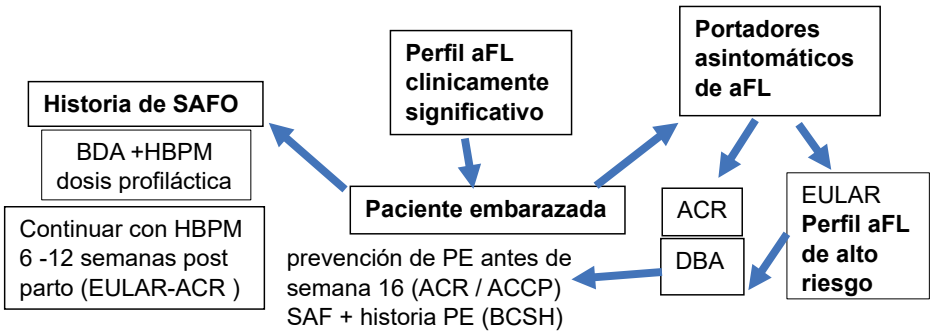
Manejo obstétrico

El riesgo absoluto de resultados adversos del embarazo asociado con los aFL es difícil de evaluar. Los diversos perfiles de aFLs, la edad materna, la obesidad y otras afecciones crónicas como HTA, enfermedad renal y ESA pueden predisponer a complicaciones obstétricas. El objetivo del tratamiento obstétrico de pacientes con aFL positivo es reducir el riesgo de resultados maternos y fetales adversos. Las recomendaciones actuales derivan de ensayos pequeños, estudios observacionales o consensos de expertos.

Escenarios obstétricos: *Guías EULAR*[12] *ACR*[25] Figura 1.

1 - *Mujer con perfil de aFL de alto riesgo* (que no reúne criterios para SAF) c*on o sin LES; DBA 75–100*

Figura 1.



mg/dia debería ser considerada durante el embarazo.
Mujer con historia de SAFO (sin evento trombótico previo) *con o sin LES*
2 a -1 ≥ Muerte fetal inexplicable de un feto > de 10 semanas de gestación o 3 ≥ abortos espontáneos consecutivos inexplicables < 10 semanas de gestación: *SE RECOMIENDA* tratamiento combinado: *DBA + HBPM dosis profiláctica durante el embarazo. La A sería preferible preconcepcional y HBPM al confirmarse el embarazo.*
SAFO (mujer con aborto recurrente y que cumple con criterios del consenso internacional) DBA + HBPM dosis profiláctica en el anteparto, tan pronto como se confirme el embarazo recomendación de las Guías British Committe for Standards in Haematology (BCSH) / American College of Chest Physicians (ACCP)[26, 27].
2 b -1≥Nacimiento prematuro de un neonato MN < 34 semanas de gestación por eclampsia o PE severa o características reconocidas de IP: *SE RECOMIENDA DBA o DBA con dosis profiláctica de HBPM* teniendo en cuenta el perfil de riesgo individual (perfil de aFL, FRCV, inmovilización).
3 - *Mujer embarazada con aFL positivo que no reúne criterio para SAFO:* recomendación condicional iniciar DBA antes de la semana 16 para prevenir PE[25].
70-80% de las pacientes con SAFO responden al tratamiento combinado:
DBA +HBPM / Heparina no fraccionada
En las mujeres con **SAFO** y complicaciones obstétricas recurrentes a pesar de la combinación de BDA y HBPM en dosis profiláctica, las sugerencias son: aumentar la dosis de heparina a dosis terapeúticas o agregar hidroxicloroquina (HCQ) o bajas dosis de prednisolona (10 mg por día) desde la prueba positiva de embarazo hasta la semana 12 de gestación en el 1er trimestre.
El uso de gamaglobulina endovenosa podría ser considerado en casos seleccionados, los trabajos publicados no mostraron una mejoría significativa en los resultados obstétricos.
2c - *SAFO no criterio* (SAFO-NC). La serie más grande que incluye y compara las manifestaciones clínicas criterio de las no criterio es la del EUROAPS "European Registry of Antiphospholipid Syndrome", publicada en 2020[28]. En este estudio comparativo multicéntrico retrospectivo participaron 1000 mujeres con SAFO y 640 con SAFO - NC. Estas mujeres se clasificaron como categoría I (triple o doble positividad para aFL) o categoría II (positividad simple) y se observaron diferencias significativas en ambos grupos en el perfil de laboratorio Los criterios clínicos NC y los criterios de laboratorio NC incluídos en el trabajo fueron muy laxos: 1 o 2 abortos consecutivos tempranos < 10 semanas de gestación, PE > 34 semanas, nacimiento pretérmino >34 - <37 semanas de gestación, sin otras causas aparentes y también incluyeron abruptio placentae hematoma placentario, falla de implantación recurrente; a nivel laboratorio: pacientes con título bajo de aFL o una positividad transitoria y menos del 50% de las pacientes SAFO - NC tenían un título alto de aFL. En este trabajo se observó que las pacientes con SAFO - NC se beneficiaban con el tratamiento estándar para SAFO (A + HBPM), siendo la tasa de nacidos vivos similar en ambos grupos (72.8% y 73.4% en SAFO y SAFO – NC respectivamente), observación que tal vez deberíamos cuestionarnos en función de lo expuesto.
Arachchillage D, Machin S, Mackie I, Cohen H y col en 2015 publicaron un trabajo en el cual hacen referencia a las manifestaciones clínicas y de laboratorio del SAFO - NC - [29]. (Tabla 6).

Tabla 6. SAFO - NC.

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
2 abortos inexplicables < 10 semanas de gestación 3 abortos no consecutivos PE tardía	Anticuerpos aFL transitorios en mujeres con manifestaciones clínicas obstétricas clásicas
Abruptio placentae nacimiento prematuro tardío ≥2fallas inexplicables de fertilización in vitro	Títulos bajos de Anticuerpo aCL o aβ2GPI (entre percentil 95 y 99)

En 2023 Molnar. S y col publicaron en la Revista Hematología un trabajo comparativo de las complicaciones vasculares placentarias en pacientes con SAFO criterio y SAFO – NC y concluyeron que no hallaron diferencias en cuanto a parámetros de laboratorio ni respuesta al tratamiento en pacientes con complicaciones vasculares placentarias criterio y no criterio y recomiendan que los SAFO-NC sean evaluados en estudios prospectivos con mayor cantidad de pacientes[30].

SAFO - NC: *Recomendación EULAR (12): PODRÍA SER CONSIDERADA:* DBA o DBA con dosis profiláctica de HBPM teniendo en cuenta el perfil de riesgo individual (perfil de aFL, coexistencia de LES, nacimientos previos, FR para trombosis).

Manifestaciones consideradas NC: (me referiré sólo a algunas de ellas):

Hematológicas: se sabe que los pacientes con **aFL** tienen mayor riesgo de **trombocitopenia** con o sin ESA. Algunos trabajos describen que estos pacientes tendrían un perfil de aFL de alto riesgo[31] más episodios de convulsiones[32], más endocarditis de Libman-Sacks[31], mayor puntuación aGAPSS[32], más eventos trombóticos. La trombocitopenia también aumenta la morbilidad del embarazo[32].

Recomendaciones EULAR: Sugiere DBA para la TPX 1ria en pacientes con trombocitopenia (excepto en caso de plaquetopenia severa), *en presencia de un perfil aFL de alto riesgo con o sin LES.* HCQ también podría usarse en caso de LES. Datos del registro clínico del APS ACTION, muestra que la presencia de aFL persistentemente positivos con LES se asoció fuertemente con complicaciones hematológicas: **AHA y trombocitopenia**[33].

Cutáneas la **LR** es la que más frecuentemente se asocia con LES y con la presencia de aFL. La f**orma racemosa** es *un predictor de trombosis*, se sugiere controlar a estos pacientes estratificando el riesgo trombótico u obstétrico[32].

Sistema Nervioso Central: (me referiré a manifestaciones no trombóticas en función de la TPX 1ria) en pacientes con altos títulos de aFL la cefalea migrañosa, es de las manifestaciones más frecuentes, también podemos observar: epilepsia, mielitis transversa, deterioro cognitivo[35].

Migraña, demencia, deterioro cognitivo y aFL *pueden ser predictores de isquemia arterial.* Debemos controlar a estos pacientes estratificando el riesgo trombótico u obstétrico.

Enfermedad valvular **engrosamiento y /o vegetaciones valvulares - endocarditis de Libman Sacks** - las válvulas más afectadas suelen ser mitral y aórtica. Existen dos revisiones sistemáticas que asocian la presencia de los aFL con lesiones valvulares[34,36]. Se puede considerar la DBA en pacientes asintomáticos con aFL positivo y valvulopatía[37] (eficacia cuestionada).

Tratamientos recomendados, sugeridos, desaconsejados y en espera:

Aspirina: APLASA (Antiphospholipid Antibody Acetylsalicylic Acid) único ensayo controlado randomizado (ECR), que investigó el rol de la DBA en TPX 1ria en pacientes con aFL persistentemente positivos y no demostró mayor beneficio comparado con placebo[38]. Las recomendaciones de A, en diversos escenarios fueron descriptas anteriormente.

El 16º Congreso Internacional de anticuerpos aFL sugirió que las DBA podrían ser consideradas en pacientes con perfil aFL de alto riesgo. No obstante reconocen que son necesarios ECR para entender mejor el uso apropiado de las DBA en la TPX 1ria[6].

HCQ: Inmunomodulador que puede tener efectos beneficiosos en la prevención de trombosis y complicaciones obstétricas. En 2020 un estudio publicó que la HCQ disminuyó el título de aFLs en portadores asintomáticos de aFL[39]. Se requiere de ECR para evaluar su rol en la prevención 1ria de la trombosis en el grupo de portadores asintomáticos de aFL.

El 16º Congreso Internacional sobre Anticuerpos Antifosfolípidos recomienda que la HCQ debe ser considerada en la TPX 1ria entre los pacientes aFL

positivos y LES[6,1].

Las *Guías ACR* ***desaconsejan el uso de HCQ en pacientes con aFL sin criterio de SAF y/o LES***[25].

Las *Guías EULAR* sugieren que en mujeres con criterio de *SAFO con complicaciones gestacionales recurrentes a pesar de recibir heparina y A* podría considerarse **aumentar la dosis de HBPM a dosis terapeúticas**, o el agregado de **HCQ** durante el primer trimestre (a la espera de los resultados del estudio."HYPATIA : A study of HYdroxicloroquine to improve Pregnancy outcome in women with AnTiphospholipid antibodies during pregnancy")[40]. o ***Prednisolona*** a bajas dosis (10 mg por día) desde la prueba positiva de embarazo hasta la semana 12 de gestación[41].

Estatinas: Las estatinas mostraron una disminución importante de los marcadores protrombóticos y proinflamatorios entre los pacientes con aFL positivos y SAF[42]. El papel definitivo para la prevención 1ria de la trombosis entre los pacientes con aFLs positivo aún no está claro. No obstante el *16º Congreso Internacional sobre Anticuerpos Antifosfolípidos* sugirió que se pueden considerar las estatinas en pacientes con aFLs positivo y FRCV adicionales(1) y esta sugerencia fue apoyada por las recomendaciones EULAR para el manejo del riesgo CV en enfermedades reumáticas incluyendo SAF[43]. Una serie de casos tratados con 20 mg de pravastatina sumado al tratamiento con A y HBPM mostraron beneficio de esta droga en SAF con criterio de PE[44].

Inhibidores de Factor de necrosis tumoral (FNT) para SAFO: Algunos trabajos sugieren que el aumento del FNT-α está involucrado en la lesión placentaria relacionada con aFL y en un > riesgo de pérdida fetal recurrente, síndromes hipertensivos y restricción del crecimiento fetal[45]. Un estudio de 2019 evaluó la eficacia del adalimumab y certolizumab en mujeres con aFL positivas y complicaciones recurrentes del embarazo a pesar del uso de HBPM, DBA y HCQ. En general, se observaron buenos resultados obstétricos en el 70% de las mujeres que previamente eran refractarias a esos tratamientos[46].

Comentarios

La respuesta a mi pregunta inicial: ¿debemos ofrecerle TPX 1ria a todos los pacientes con anticuerpos aFLs positivos?, podemos responder que la prevalencia de aFLs en la población general es baja, que no todos los pacientes desarrollarán trombosis o complicaciones obstétricas por lo que la TPX 1ria no estaría justificada en todos los casos en términos de riesgo – beneficio.

Recordar que el 70-80% de las pacientes con SAFO responden al tratamiento standard combinado: DBA +HBPM.

Remarcar que la coexistencia de HTA y AL son FR independientes para eventos trombóticos en portadores asintomáticos y la TPX1ria debería considerarse.

El efecto protector de la DBA en pacientes con perfiles de aFL clínicamente significativos no está respaldado por ECR, sin embargo, en el grupo de pacientes con aFL positivos de alto riesgo, con o sin ESA, con o sin FRCV o FR para trombosis en general la relación riesgo / beneficio de la prescripción de A sería favorable.

En lo que respecta a los escenarios dudosos y/o conflictivos es fundamental la estratificación del riesgo, determinar el perfil de anticuerpos de los pacientes, la presencia de ESA, evaluar la existencia de FRCV, FR para trombosis en general, investigar los antecedentes de complicaciones obstétricas, no olvidar las manifestaciones NC y en base a esto definir, modificar o ampliar el esquema terapéutico.

En la paciente obstétrica tal vez se sumen otros factores al momento de estratificar el riesgo: edad materna ,que tipo de complicación obstétrica padeció y algún método complementario como el ecodoppler.

Educar al paciente, modificar el estilo de vida, tratar los FR y las enfermedades subyacentes es un tema fundamental.

El papel definitivo de las estatinas para la prevención 1ria de la trombosis entre los pacientes con aFLs positivo aún no está claro.

La falta de datos de alta calidad ha dificultado el manejo clínico de estos pacientes, las guías existentes son escasas y no abarcan muchos de los escenarios que se presentan en la vida real.

Esperemos tener a futuro ECR que incluyan no sólo mayor número de pacientes en general sino también a las manifestaciones NC en particular.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG y col . Antiphospholipid syndrome. Nat Rev Dis Primer 2018 Jan 25:4:18005. doi: 10.1038/nrdp.2018.5.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295–306
3. Manning JE, Arachchillage D. Dilemmas in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome .J Thromb Haemost 2024;22:2156–2170
4. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M y col. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. Ann Rheum Dis. 2011; 70:1083–1086
5. Carmel-Neiderman N, Tanne D, Goren I. Classical and additional antiphospholipid antibodies in blood samples of ischemic stroke patients and healthy controls. Immunol Res. 2017; 65 (2):470-476
6. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D y col.16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends .Lupus. 2020; 29(12): 1571–1593
7. Ambati A, Knight JS, Zuo J. Antiphospholipid syndrome (APS) management: a 2023 update and practical algorithm-based approach. Curr Opin Rheumatol 2023; 35(3):149-160.
8. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, y col . Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. Arthritis Care Res. 2013;65(11):1869–1873
9. Górniak BG · Mazurkiewicz L Positive antiphospholipid antibodies: observation or treatment? .Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2023; 56:301–314
10. Merashli M, Alves J, Ames PRJ .Clinical relevance of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2017; 46:615–624.
11. Zuo Y, Barbhaiya M, Erkan D. Primary Thrombosis Prophylaxis in Persistently Antiphospholipid Antibody-Positive Individuals, Where Do We Stand in 2018? .Curr Rheumatol Rep. 2018;20:66-78
12. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M y col. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults .Ann Rheum Dis 2019;78:1296–1304.
13. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, y col. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. Arthritis Rheum. 2012;64(2):504–1251.
14. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the global anti-phospholipid syndrome score. Rheumatology (Oxford). 2013;52(8):1397–403
15. Sciascia S, Sanna G, Cecchi I, Roccatello D, Bertolaccini ML Clinical utility of the global antiphospholipid syndrome score for risk stratification: a pooled análisis Rheumatology 2018;57:661665
16. Pregnolato F, Gerosa M , Raimondo MG y col EUREKA algorithm predicts obstetric risk and response to treatment in women with different subsets of antiphospholipid antibodies Rheumatology 2021; 60 :1114-24
17. Del Barrio - Longarela S , Martinez Taboada V, Blanco Olivarri P y col .Does adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPPS)) predict the obstetric outcome in antiphospholipid carriers ? Clin Rev Allergy Immunol. 2022; 63(2): 297–310
18. Barbhaiya M, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in antiphospholipid antibody-positive patients: where do we stand ? Curr Rheumatol Rep. 2011;13(1):59–69.
19. Unlu O, Zuily S, Erkan D The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus Eur j Rheumatol 2016; 3:75-84
20. Pengo V, Testa S, Martinelli I, y col. Incidence of a first thromboembolic event in carriers of isolated lupus anticoagulant.Thromb Res.2015;135(1):46–49
21. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, y col. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. Blood. 2011;118(17):4714–8.
22. Yelnik CM, Urbanski G, Drumez E, y col. Persistent triple antiphospholipid antibody positivity as a strong risk factor of first thrombosis, in a long-term follow-up study of patients without history of thrombosis or obstetrical morbidity. Lupus. 2017;26(2):163–9.
23. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, y col. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. Autoimmun Rev 2014;13(3): 281-291
24. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, y col. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. Autoimmun Rev 2015; 14:192–200
25. Sammaritano L, Bermas B, Chakravarty E, y col.2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Arthritis & Rheumatology 2020;72: 529–556
26. Keeling D, Mackie I, Moore G, Greer I, Greaves M and British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. Br J Haematol 2012; 157: 47–58.
27. Bates SM, Greer I, Middeldorp S, Veenstra D, Prabulos AM, Vandvik PO VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy:Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e691S-e736S.
28. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R y col. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry. Rheumatology. 2020; 59(6):1306-1314
29. Arachchillage D, Machin S, Mackie I, Cohen H . Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. Thrombosis and Haemostasis 2015;113: 13 -19
30. Molnar S; García D; Forastiero R; Woods A, Gumpel C .Estudio comparativo de las complicaciones vasculares placentarias en pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico criterio y no criterio HEMATOLOGÍA 2023; 27: 6-11
31. Zuily S , Cervera C, Foret T, Bertocchi S ,Tincani A Thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: Is anticoagulation and/or antiaggregation always required? Autoimmun Rev 2024;23(1):1 - 4
32. Jin J, Xu X, Hou L, y col. Thrombocytopenia in the first trimester predicts adverse pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome. Front Immunol 2022; 13:971005. doi: 10.3389/fimmu.2022.971005
33. Unlu O, Erkan D, Barbhaiya M, y col. The impact of systemic lupus erythematosus on the clinical phenotype of antiphospholipid

antibody–positive patients: results from the antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international clinical database and repository. Arthritis Care Res.2019; 71:134–41.

34. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, y col. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I):catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. Lupus 2011; 20(2):165-73.

35. Asif S, Bali A, Dang AK, Gonzalez DA, Kumar R. Neurological and Neuropsychiatric Manifestations of Antiphospholipid-Antibody Syndrome (APS). Cureus. 2022,16;14(6): e26022 doi: 10.7759/cureus.26022

36. Xourgia E & Tektonidou M Current Rheumatology Reports Management of Non-criteria Manifestations in Antiphospholipid Syndrome Current Rheumatology Reports 2020; 22(9): 51 doi: 10.1007/s11926-020-00935-2

37. Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome with focus on its primary form. Front Immunol 2019; 10:10:941. doi: 10.3389/fimmu.2019.00941

38. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, y col. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. Arthritis Rheum. 2007;56(7):2382–91.e predominant Hodgkin lymphoma. J. Clin. Oncol 2014, 32,912-8

39. Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E,y col. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: A pilot open label randomized prospective study. Autoimmun Rev. 2020;19(4):102491 doi:.102491.

40. Schreiber,K. Breen K, Cohen H, y col. Hydroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with Antiphospholipid Antibodies (HYPATIA) protocol: a multinational randomized controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo in addition to standard treatment in pregnant women with antiphospholipid syndrome or antibodies, Semin. Thromb. Hemost. 2017; 43 :562–571

41. Bramham K, Thomas M, Nelson-Pierce C y col. First trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid syndrome. Blood 2011; 117:6948-6951.

42. Erkan D, Willis R, Murthy VL, y col. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1176–80.

43. Drosos GC, Vedder D, Houben E,y col. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2022;81(6):768–79.

44. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T y col. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. J Clin Invest 2016; 126: 933-940.

45. Brogin Moreli J, Cirino Ruocco AM, Vernini JM, y col. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics. ISRN Obstet Gynecol. 2012; doi:10.5402/2012/230742

46. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Llurba E, Gris JM. Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNF-alpha blockers: Maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases. Semin Arthritis Rheum. 2019;49(2):314–8

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Dificultades en la detección de Anticuerpos Antifosfolípidos

Challenges in the detection of antiphospholipid antibodies

Silvina Eliana Annetta.

Laboratorio de Hemostasia y Trombosis del Servicio de Oncología y Hematología Hospital de Pediatría Prof. Dr. JP Garrahan. Bs. As; Argentina.

eannetta@garrahan.gov.ar

SIMPOSIO H - SAF: AVANCES, DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 150-160
Octubre 2024

Palabras claves: Anticuerpos antifosfolípidos, heterogeneidad, estandarización.

Keywords: Antiphospholipid antibodies, heterogeneity, standardization.

Introducción

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por trombosis y/o morbilidad gestacional en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) persistentes[1,2].

Las manifestaciones clínicas de SAF tienen una alta incidencia en la población general y están, a menudo, relacionadas con otros factores subyacentes, por este motivo la clasificación de SAF depende, fundamentalmente, de la presencia persistente de aFL[2]. Además, los diferentes perfiles de los aFL son útiles para determinar el riesgo de eventos clínicos, permitiendo establecer el seguimiento y tratamiento adecuado de los pacientes[3].

La detección de aFL incluye ensayos de coagulación que ponen de manifiesto el efecto inhibitorio funcional del anticoagulante lúpico (AL) y los enzimo inmunoensayos, que detectan anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y anticuerpos anti β2glicoproteina I (aβ2GPI). Los ensayos disponibles identifican una población heterogénea de aFL con características superpuestas, aunque no idénticas. En los ensayos en fase sólida los aFL están dirigidos contra la cardiolipina y la β2GPI, mientras que en los ensayos de AL se detectan autoanticuerpos funcionales dirigidos contra la β2GPI y la protrombina, entre otras proteínas[4].Esto explica la discrepancia encontrada entre los distintos sistemas de detección de aFL y pone en evidencia las dificultades en relación a la interpretación de los resultados.

Las diferencias en los resultados reportados por los laboratorios participantes de los programas de evaluación externa de la calidad reflejan la problemática existente en torno a la detección de los aFL[5]. Más aún, las encuestas, identifican la falta de acuerdo en las fases pre analítica, analítica y post analítica en relación

a la evaluación de aFL. Las dificultades metodológicas se relacionan principalmente con las interferencias, la falta de estandarización y la heterogeneidad de los ensayos y de los anticuerpos detectados.
Reconocer y abordar estas dificultades es crucial para optimizar la detección de aFL.

Desarrollo

Los aFL son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra una amplia variedad de proteínas plasmáticas con alta afinidad por fosfolípidos[1].
El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Alianza Europea de Asociaciones para la Reumatología (EULAR) han publicado, recientemente, los nuevos criterios de clasificación de SAF.
Los criterios de clasificación ACR/EULAR 2023 incluyen un criterio de entrada, que consiste en al menos una prueba positiva de aFL dentro de los 3 años de la identificación de una manifestación clínica asociado a SAF, seguido de criterios ponderados aditivos agrupados en seis dominios clínicos (que incluyen manifestaciones trombóticas y no trombóticas) y dos dominios de laboratorio. La clasificación de un paciente con SAF requiere obtener al menos 3 puntos, tanto para los criterios clínicos como para los de laboratorio[6].
Las pruebas de laboratorio no han cambiado en comparación con los criterios de Sidney 2006 y la presencia de AL y/o aCL IgG/IgM y/o aβ2GPI IgG/IgM siguen siendo el eje del diagnóstico de laboratorio. Sin embargo, la persistencia de los anticuerpos adquiere una mayor relevancia, así como también, el titulo y el isotipo detectado en las pruebas de fase sólida[6].
Es importante diferenciar entre la detección e interpretación de aFL para los criterios de clasificación de SAF versus su utilización en la atención clínica de rutina:
Los criterios de clasificación de SAF son estrictos, aumentan la especificidad de las cohortes de SAF e identifican poblaciones homogéneas de pacientes para su inclusión en estudios clínicos, mejorando la calidad de la investigación.
En contraste, la detección e interpretación en el entorno clínico cotidiano apunta a optimizar el diagnóstico, la atención y el tratamiento de pacientes con SAF[7].

ANTICOAGULANTE LÚPICO

El término AL se refiere a un grupo heterogéneo de anticuerpos, con especificidad principalmente contra la β2GPI y/o la protrombina humana, que prolongan las pruebas de coagulación fosfolípido dependientes al competir con los factores de coagulación por las superficies de fosfolípidos aniónicos.
La detección del AL está sujeta a problemas preanalíticos y analíticos considerables, que, sumados a la heterogeneidad de los anticuerpos, a la ausencia de material de referencia, a la variabilidad de reactivos y analizadores y a las interferencias metodológicas desafían la confirmación o exclusión del AL[2].
La Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) ha publicado en el 2020 las Guías del Subcomité Científico de Estandarización de AL y aFL (SSC-aPL) que proporcionan las pautas actualizadas para la detección e interpretación de AL[8]. Sin embargo, persisten las dificultades en la implementación de estas recomendaciones en los laboratorios de hemostasia.
A continuación, se desarrollarán algunos de los puntos más críticos en relación a las dificultades para la detección de los aFL.

Preparación del paciente y toma de muestra

Tal como especifican las recomendaciones internacionales, la evaluación del AL debería ser restringida a pacientes con alta probabilidad clínica de tener SAF o frente al hallazgo inexplicable de un APTT prolongado o en pacientes con sospecha de lupus eritematoso sistémico[8].
La ingesta de medicamentos y diferentes condiciones clínicas pueden influir en los resultados del estudio de AL, por lo tanto, es crucial interrogar al paciente minuciosamente y registrar esta información antes de proceder con la toma de muestra[8,9].
La muestra de sangre debe obtenerse en tubos con citrato de sodio 3.2% o 0.109M en proporción 1:9 (anticoagulante: sangre)[8].

Preparación de la muestra:

La obtención del plasma pobre en plaquetas del paciente (PPP) a través de un proceso de doble centrifugación a 3500 rpm es fundamental para evitar resultados falsos negativos por la interacción del AL con las plaquetas residuales.
Es aconsejable controlar con periodicidad que el sistema utilizado para la obtención del PPP asegure un recuento plaquetario final menor a $10x10^9$plaquetas/L[9].

En algunos laboratorios las muestras de PPP obtenidas se almacenan para su posterior procesamiento. En este caso es importante tener en cuenta la temperatura y el tiempo de congelamiento, así como el correcto proceso de descongelamiento, evitando sucesivos ciclos de congelamiento y descongelamiento que podrían impactar en los resultados del ensayo de AL[10]. La presencia de hemoglobina, lípidos y/o bilirrubina podría interferir en las pruebas de coagulación, en mayor o menor medida, dependiendo del sistema de detección utilizado.

Debido a que el AL se evalúa en laboratorios especializados, es importante tener en cuenta, de ser necesario derivar la muestra a otro laboratorio, asegurarse las condiciones necesarias para la correcta conservación y transporte de la misma. En lo posible deben enviarse muestras frescas de PPP, a temperatura ambiente, dentro de las 4 horas de realizada la extracción de sangre y acompañadas de los datos clínicos del paciente[9].

Elección del ensayo:

La evaluación del AL comprende un procedimiento de tres pasos: screening, pruebas de mezclas y confirmación[8].

Previamente es importante realizar las pruebas de rutina: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) y tiempo de trombina. Estas determinaciones aportan información acerca de la integridad de la muestra y ayudan a detectar la presencia de agentes farmacológicos y otros interferentes[11].

Pruebas de Screening

Las guías SSC ISTH 2020 recomiendan realizar el Tiempo de Veneno de Víbora Russell diluido (dRVVT), por su especificidad y robustez, y el APTT por su sensibilidad. Ambos sistemas son dependientes de fosfolípidos, pero evalúan diferentes vías de activación de la coagulación. Son pruebas complementarias y deben realizarse en paralelo dado que los aFL no siempre reaccionan con ambos sistemas[8].

El dRVVT posee una fracción de veneno que activa directamente al FX a FXa, mientras que el APTT evalúa la vía intrínseca de la coagulación, ambos en sistemas dependientes de fosfolípidos. Es de suma importancia que los profesionales del laboratorio seleccionen adecuadamente los reactivos para testear el AL.

Existen numerosos reactivos disponibles, particularmente para el APTT, con diferentes sensibilidades para la detección de AL; la toma de decisión, respecto a la elección de los mismos, se debería basar en el tipo de activador y en la composición y concentración de los fosfolípidos. Una alternativa para el APTT es la utilización del Silica Clotting Time (SCT): un ensayo de coagulación fosfolípido dependiente que utiliza sílica como activador[12].

Un ensayo promisorio para la evaluación de AL, es la combinación del tiempo de veneno de víbora de Taipan (TSVT) como reactivo de screening, con el tiempo de Ecarin (ET) como ensayo confirmatorio. Ambos venenos pueden activar la protrombina subcarboxilada, producida en la anticoagulación con antagonistas de vitamina K (AVK), a trombina o meizotrombina, el TSVT lo hará dependiendo de FL y el Ecarin en un modo independiente de FL, por lo que la dupla resulta adecuada para la evaluación de pacientes anticoagulados con AVK o anticoagulantes orales directos (DOACs) anti FXa[13].

Si bien la recomendación de las guías de la ISTH es clara respecto a la utilización del dRVVT y APTT como reactivos de screening, las encuestas de los programas de evaluación externa de la calidad indican que algunos centros utilizan sólo una de estas pruebas (dRVVT o APTT), disminuyendo de este modo la sensibilidad diagnóstica del AL y dificultando el acuerdo entre los resultados obtenidos en diferentes laboratorios.

Por otra parte, una minoría, incorpora el TP diluido o el Tiempo de coagulación con Kaolin (KCT) como pruebas de screening, lo cual es desaconsejado debido a la variabilidad en la composición de reactivos, pobre reproducibilidad y disponibilidad comercial limitada, lo que otorga una potencial inconsistencia a estas técnicas adicionales[8].

La expresión de los resultados como razones normalizadas (resultado del paciente/ resultado del Pool de Plasma Normal) es una herramienta que contribuye a reducir las variaciones inter ensayo e inter laboratorio[8].

Pruebas de mezcla

Los requerimientos que sugiere el SSC-aPL para la preparación del pool de plasma normal (PPN) son: incluir al menos 40 donantes voluntarios sanos y asegurar que los niveles de los factores de coagulación sean cercanos al 100%[8].

Los ensayos de mezcla deben ser realizados en las pruebas de screening que dieran prolongadas, empleando una mezcla de proporciones iguales del PPN y del PPP (1:1 de PPN: PPP)
La "corrección" o "no corrección" de una prueba de screening prolongada es precisa en el caso de una deficiencia severa o de un efecto inhibitorio fuerte, pero su interpretación se dificulta en presencia de un efecto inhibitorio débil o frente a la combinación de deficiencias e inhibidores[14]. Los reactivos seleccionados, la calidad del PPN utilizado y la estrategia utilizada para analizar el resultado obtenido son determinantes para la correcta interpretación de los ensayos de mezcla. Por este motivo, una prueba de screening que corrige con el agregado de PPN no permite excluir la presencia de AL, debido a la posibilidad de que el efecto de dilución enmascare el efecto inhibitorio del AL. Sin embargo, la recomendación es realizar las pruebas de mezcla debido a que la "NO corrección" de una prueba de screening aumenta la especificidad para la búsqueda de AL y además, permite detectar la presencia del efecto cofactor[15].
Si no se realiza la prueba de mezcla se reduce la eficacia diagnóstica.

Pruebas confirmatorias
Los ensayos confirmatorios se basan en el mismo principio que las pruebas de *screening*, pero realizadas con reactivos que contienen fosfolípidos en exceso, de modo que permiten evidenciar la dependencia de los mismos mediante la corrección de las pruebas.
Las estrategias utilizadas para demostrar la presencia de AL involucran diferentes sistemas de reactivos[16]:
Reactivos pareados: La prueba de *screening* y la confirmatoria forman parte de un mismo equipo comercial y poseen diseños similares difiriendo solamente en las concentraciones de FL. Suelen poseer neutralizantes de heparina.
Reactivos independientes: Son aquellos donde, si bien se respeta el precepto de las diferencias entre las cantidades de fosfolípidos, se realizan las pruebas de *screening* y confirmatorias sobre dos reactivos que no se comercializan de forma conjunta y que pueden diferir en el diseño, en el activador o en el tipo de FL utilizado.
Reactivos integrados: Se trata de un equipo comercial donde se desarrolla en forma simultánea el *screening* y el confirmatorio sobre una mezcla del PPP con PPN provisto por el fabricante, expresándose en segundos las diferencias de tiempo obtenidas. Este sistema incluye neutralizantes de heparina.
Si bien las recomendaciones internacionales son precisas, en cuanto a la necesidad de realizar las pruebas de *screening*, mezcla y confirmatorias, las encuestas de control de la calidad siguen mostrando que se informan resultados positivos sin realizar las pruebas confirmatorias: *No es admisible informar un AL positivo obteniendo solamente una prueba de screening prolongada y una mezcla que no corrige, sin realizar la evaluación confirmatoria.*
En ese mismo sentido, se informan resultados negativos ensayando sólo una prueba de screening: *Es necesario realizar dos pruebas de screening para asegurar una sensibilidad adecuada.*
Debemos enfatizar que la ejecución adecuada de estas tres etapas nos permite arribar a un diagnóstico certero de AL.

Valores de corte:
La interpretación del AL requiere de la determinación de valores de corte adecuados para cada uno de los tres pasos. Los laboratorios deben determinar estos valores de forma local, a través del percentil 99 de al menos 120 individuos sanos[8].
Los valores de corte basados en el percentil 99 incrementan la especificidad, pero reducen la sensibilidad con respecto a los métodos paramétricos. Esta mayor especificidad se justifica teniendo en cuenta que la disminución en la sensibilidad se intercepta parcialmente con el uso de dos pruebas de *screening*[12].
Obtener muestras de 120 donantes voluntarios sanos puede ser difícil y económicamente costoso, por lo que se plantea como alternativa la verificación de los valores propuestos por el fabricante (con 20 muestras de estos donantes). Esto se puede realizar siempre y cuando se pueda asumir que las poblaciones y la combinación reactivo/instrumento sean comparables.
El SSC-aPL ISTH propone avanzar en la determinación de valores de corte universales para las diferentes combinaciones test/instrumento en un entorno multicéntrico[8,17].

Interferencias:
Reactantes de fase aguda:
La proteína C reactiva (PCR) elevada pueden dar resultados falsos positivos para AL por interferencia con los fosfolípidos de los reactivos[18].

El aumento de fibrinógeno y principalmente de FVIII podría dar falsos negativos de AL por acortamiento de los tiempos de coagulación de las pruebas de screening.
La evaluación de AL debería evitarse en el momento cercano al evento clínico para evitar las interferencias producidas por los reactantes de fase aguda. Aún con estas limitaciones hay contextos en que es necesario evaluar el AL en el momento agudo, por ejemplo, frente a la sospecha de un SAF catastrófico o en pacientes con accidente cerebro vascular isquémico, para definir la elección del tratamiento (antiagregación vs. anticoagulación). No obstante, en estos casos debe realizarse una interpretación cautelosa de los resultados y repetir el estudio a las 12 semanas de ocurrido el episodio clínico para confirmar, o no, la persistencia del AL[8].

Presencia de medicación anticoagulante:
Es imprescindible incorporar la información sobre la anticoagulación del paciente en el momento de extracción de la muestra dado que éste es, sin dudas, uno de los puntos más destacados en las dificultades para la detección del AL[19].
Las drogas anticoagulantes interfieren con las pruebas, ocasionando falsos positivos o negativos[9]. El impacto que tendrá la medicación anticoagulante en las pruebas de AL dependerá del tipo y nivel de anticoagulación. Si bien la detección de AL debería ser postergada hasta que el tratamiento sea discontinuado, existen algunas situaciones en las cuales sería importante realizar el testeo durante el mismo: para tomar la decisión de extender o discontinuar la terapia, o para elegir el anticoagulante adecuado, considerando que la Agencia Europea de Medicamentos ha recomendado evitar el uso de DOACs en SAF, especialmente, en los pacientes con triple positividad[20].
Las heparinas no fraccionadas (HNF) y las de bajo peso molecular (HBPM) interfieren con los ensayos de coagulación de AL, particularmente en el APTT, ya que, en el caso del dRVVT la mayoría de los reactivos poseen neutralizantes de heparina. Es importante verificar los niveles de heparina que son capaces de neutralizar los reactivos que se utilizan en el laboratorio y determinar la actividad anti-Xa de la muestra a analizar previo a realizar las pruebas de AL. Las muestras deben tomarse al menos 12 horas después de la última dosis de HBPM y lo más cerca posible, antes de la próxima dosis. La evaluación de AL podría ser confiable aplicando los tres pasos (screening, mezcla y confirmación) siempre que la actividad anti-Xa se encuentre dentro del intervalo terapéutico, sin embargo, los resultados de AL positivos en este contexto deben interpretarse con cautela[8,20].
Los DOACs pueden dar resultados falsos positivos o negativos, incluso a bajas concentraciones, tanto en el APTT como en el dRVVT, por lo que las pruebas de AL deberían realizarse después de una interrupción de los DOACs de, al menos, 48 horas, y transcurrido un tiempo mayor en pacientes con insuficiencia renal, verificando siempre los niveles plasmáticos de DOACs.
Se han desarrollado adsorbentes o neutralizantes para eliminar y/o superar el efecto de los DOACs. El pretratamiento de la muestra con estos compuestos es una solución prometedora, pero se debe tener en cuenta que pueden afectar los tiempos de coagulación y/u obtenerse una eliminación incompleta de la droga. Por el momento, estas sustancias no se encuentran disponibles en Argentina[8,20].

La evaluación de AL durante el tratamiento con AVK es un desafío. Si bien la mezcla de la muestra del paciente con (PPN) se propuso como una opción válida en las guías de SSC-aPL 2009, en la actualidad no es una alternativa confiable dado que, al realizar la mezcla, la actividad de AL también se diluye, lo que puede reducir la prolongación de las pruebas de screening. Por otra parte, el grado de corrección obtenido en la mezcla, en relación a la deficiencia adquirida de factores inducida por AVK, depende del reactivo utilizado, pudiendo llevar a una interpretación errónea que resulte en resultados falsos negativos o falsos positivos[8,20].
La utilización del TSTV/ET podría optimizar la detección de AL en pacientes tratados con AVK o DOACs anti FXa. En un estudio multicéntrico publicado por el SSC-aPL ISTH en 2021, se evaluó la sensibilidad y especificidad de este sistema con muy buenos resultados, sin embargo, la distribución y comercialización de estos reactivos es dificultosa y en la mayoría de los países no está disponible[13].
Las estrategias posibles para la evaluación de AL en estos escenarios pueden ser: suspender la terapia anticoagulante por un período breve o cambiar el tratamiento anticoagulante por uno que tenga menos

interferencia en las pruebas de AL, por ejemplo, el uso de HBPM, teniendo en cuenta las consideraciones ya mencionadas en cuanto al momento de la toma de la muestra. Sin embargo, el médico hematólogo podría tener reparos en tomar alguna de estas conductas, ya sea por el riesgo de un potencial evento clínico adverso o por cuestiones inherentes a las características del paciente[19].

Otros interferentes

Los anticuerpos neutralizantes (dirigidos contra un epitope funcional de factores específicos de la coagulación), las paraproteínas, los heparinoides, los productos de degradación de fibrinógeno y fibrina y las deficiencias de factores, pueden interferir en la evaluación de AL generando resultados confusos o ambiguos[21].

Es fundamental conocer la clínica del paciente para poder realizar una correcta interpretación del laboratorio. Realizar la determinación de los factores de la coagulación con reactivos insensibles a la presencia de AL es de gran ayuda para poder esclarecer si hay deficiencias o interferencias en las determinaciones[21].

Es importante recordar que existen otras alteraciones de la hemostasia que pueden mimetizar, interferir o coexistir con el AL[11].

Reporte de resultados

Los resultados de los ensayos de AL deben ser reportados cualitativamente como "positivo o detectable" o "negativo o no detectable", con comentarios interpretativos de cada una de las etapas y con información apropiada acerca de posibles interferencias, como proteínas reactantes de fase aguda y/o terapias anticoagulantes[8].

Se desaconseja la apreciación del AL en términos de "débil / fuerte" debido a que no hay estudios que puedan demostrar que este efecto del laboratorio esté relacionado a una condición clínica, así como tampoco hay definiciones precisas de qué valor es "débil o fuerte" en términos de cuantificación de AL[22,23].

Debe evaluarse la persistencia del AL a las 12 semanas y determinar en simultáneo los aCL y aβ2GPI para medir el perfil de riesgo[8].

ENSAYOS EN FASE SOLIDA

La detección de aFL en fase sólida, como criterios de laboratorio para SAF, involucra a los anticuerpos aCL y aβ2GPI[1].

Principio del test

Los equipos utilizados para la detección de aCL y aβ2GPI se basan, esencialmente, en el mismo principio de inmunoensayo. El epitope hacia el cual están dirigidos ambos anticuerpos es la β2GPI. En los aCL se utilizan placas recubiertas con cardiolipina en un sistema que requiere de la presencia de β2GPI, de modo que al unirse la β2GPI con la cardiolipina forman un complejo que induce un cambio conformacional en la β2GPI, favoreciendo la unión de los aFL patogénicos de SAF y evitando aquellos relacionados con infecciones. En los ensayos de aβ2GPI, la β2GPI recubre directamente la fase sólida[24].

Las últimas recomendaciones del SSC-aPL ISTH para la evaluación de los aFL en fase sólida fueron publicadas en el año 2014[25].

Preparación del paciente y tipo de muestra

Los ensayos deben realizarse en muestras de pacientes con alta sospecha de tener SAF y realizar las tres pruebas en simultáneo (aCL, aβ2GPI y AL) para incrementar la utilidad diagnóstica[25].

Se pueden utilizar muestras de suero o plasma[25].

Se debe registrar la medicación del paciente y las condiciones clínica asociadas.

Si bien los anticoagulantes NO interfieren con la detección de aFL en fase sólida, otras medicaciones como los inmunosupresores (Ej. corticoides, hidroxicloroquina) podrían modificar los perfiles de positividad y los títulos de los aFL. En el caso de cursar infecciones al momento de la toma de muestra se pueden obtener falsos positivos.

Elección del ensayo

Hay una gran variedad de equipos disponibles comercialmente.

Los ensayos disponibles difieren en el tipo de fase sólida utilizada, principio de detección, recubrimiento, origen y pureza de antígenos, agentes bloqueantes para evitar el pegado inespecífico, protocolo de dilución, calibración; así como en la especificidad de detección de los anticuerpos, que determina el isotipo y el espectro de avidez de los anticuerpos heterogéneos que se detectan[12,23].

Según las recomendaciones del SSC-aPL ISTH, la β2GPI utilizada en los ensayos debería ser de origen

humano[24]. Sin embargo, los ensayos comerciales disponibles utilizan, en algunos casos, β2GPI de origen humano, en otros de origen bovino y en muchos casos los fabricantes no especifican el origen de la proteína. Esto constituye una gran dificultad en torno a la interpretación de los aFL en fase sólida.

Los anticuerpos aCL y aβ2GPI fueron tradicionalmente detectados por ELISA, aunque en la actualidad, están disponibles plataformas automatizadas con diversas fases sólidas (micropartículas magnéticas y micro esferas) y varios sistemas de detección (quimioluminiscencia, citometría de flujo y sistemas multiplex). Los sistemas automatizados tienen la ventaja de que las condiciones de trabajo son más homogéneas, minimizando la variación inter laboratorio y además permiten realizar los ensayos de forma más rápida y simultánea[4].

Los criterios ACR EULAR 2023 recomiendan informar exclusivamente los aFL detectados por ELISA, hasta tanto no se armonicen los resultados obtenidos entre las diferentes fases sólidas[6].

Es esperable una buena correlación entre los resultados de aCL y aβ2GPI, teniendo en cuenta que poseen un mismo target antigénico. Sin embargo, la concordancia es subóptima y la práctica diaria pone en evidencia que una muestra que es positiva en un sistema, no lo es siempre en el otro. Una combinación de aCL positivo con aβ2GPI negativo indicaría que los anticuerpos involucrados no son dependientes de β2GPI, es decir, que están dirigidos contra otras proteínas o directamente contra la cardiolipina, lo que les otorga un significado incierto en relación al SAF. Por otra parte, una combinación de aCL negativo con aβ2GPI positivo podría indicar que los anticuerpos detectados están dirigidos contra los dominios 4/5 de la proteína, los cuales no son considerados patogénicos[26].

Se recomienda realizar el seguimiento de aFL del paciente dentro del mismo laboratorio, dado que las plataformas disponibles no son intercambiables.

Por otro lado, en pacientes con alta sospecha clínica para SAF y resultados de aFL negativos, se podría considerar reevaluar los aCL y aβ2GPI en otro laboratorio, utilizando una plataforma o ensayo diferente[26].

La heterogeneidad en los ensayos conduce a una alta variabilidad en los resultados, que se refleja, tanto en la interpretación cualitativa (positiva/negativa) como cuantitativa (título de anticuerpos) de los resultados de aCL y aβ2GPI[12]. Los títulos de anticuerpos informados difieren entre las pruebas de ELISA y las plataformas automatizadas, observándose, en estas últimas, títulos mucho más altos que en los ELISA. Esta discrepancia, entre los resultados obtenidos por las distintas plataformas, es más relevante en los isotipos IgG que en los IgM.

Isotipos

Ambos isotipos, IgG e IgM, están incluidos en los criterios de clasificación de laboratorio, sin embargo, los aFL IgG correlacionan mejor con trombosis que los IgM[1,6].

Basado en un estudio multicéntrico, se demostró que la positividad de IgM se asoció de forma independiente con la morbilidad obstétrica y no con el SAF trombótico. Estos resultados sugieren que los aCL y aβ2GPI isotipo IgM podrían realizarse en la evaluación de primera línea de pacientes sospechosos de SAF obstétrico, y ensayarse como prueba de segunda línea para la evaluación del riesgo de trombosis en pacientes con SAF no obstétrico[27].

Los criterios de clasificación ACR EULAR 2023 le asignan al isotipo IgM (aCL o aβ2GPI) un menor peso y se sugiere continuar investigando acerca del valor de la IgM aislada en pacientes con síntomas clínicos[6].

La detección de IgA tanto en aCL como en aβ2GPI no está incluida en los criterios actuales, ya que la IgA aislada (sin IgG y/o IgM) es infrecuente de encontrar y se desconoce su implicancia clínica[28].

Imprecisión

Es necesario evaluar la precisión analítica de los ensayos de fase sólida y compararlos con las especificaciones de rendimiento del ensayo, especialmente en torno al valor de corte[12].

Las directrices ISTH recomiendan una imprecisión intra ensayo de<20%, preferiblemente <15%, para el ensayo de ELISA y <10% para ensayos realizados con plataformas automatizadas[24].

El procesamiento de las muestras por duplicado es especialmente recomendado para las determinaciones realizadas por ELISA o en los casos en los que la imprecisión intra e inter ensayo es >10%.

Calibración

La calibración de los ensayos de aFL es de particular, importancia, ya que es potencialmente una de las mayores fuentes de variación[23]

No hay uniformidad en el material de referencia

para la calibración del ensayo. Los fabricantes ofrecen una variedad de calibradores, para usar en procedimientos de calibración de rutina, que no son siempre trazables a un estándar primario.
En 1987 Harris y col desarrollaron calibradores policlonales en un intento por estandarizar la cuantificación de los resultados de aCL. Este material, derivado de muestras de pacientes, tiene una producción limitada y variabilidad entre los diferentes lotes.
Alternativamente, se desarrollaron anticuerpos monoclonales (MoAb) como estándares para aCL y aβ-2GPI IgG. El uso de preparaciones monoclonales de aCL y aβ2GPI puede tener algunas ventajas teóricas en comparación con los estándares de referencia policlonales, como puede ser un suministro potencialmente ilimitado y una mejor reproducibilidad entre lotes. Sin embargo, la gran dificultad es que no reflejan la policlonalidad ni incluyen las diversas especificidades de los aPL presentes en pacientes con SAF[23,29].
La ausencia de un gold standard para el material de referencia hace que la comparación de títulos entre las diferentes plataformas sea muy difícil[25].
Los patrones primarios son utilizados, principalmente, por los fabricantes de los ensayos para asignarles el valor a los calibradores secundarios de los equipos comerciales. Si bien en las especificaciones del ensayo debería mencionarse el tipo de calibrador utilizado, en la practica, no siempre ocurre.
Las curvas de calibración deben realizarse en cada corrida de ELISA o para cada lote de reactivo en sistemas automatizados. Cuando no se cumplen los requisitos del fabricante o cuando el coeficiente de correlación es inferior a 0,90, la calibración se debe rechazar[12].
Los resultados de aCL pueden ser reportados en unidades GPL y MPL sólo si se realizó la validación contra los estándares de Harris. No hay ninguna unidad internacional disponible para las pruebas de aβ2GPI y los resultados pueden expresarse en una gran cantidad de unidades arbitrarias (Ejemplos, UI/mL, U/mL, SGU, SMU, μg/mL, unidades G, unidades M, GAU/mL y MAU/mL)[12].
Idealmente todos los fabricantes deberían utlizar el mismo material de calibración, por lo que se realizan esfuerzos para desarrollar nuevos estándares monoclonales y policlonales, tanto para aCL como para aβ2GPI, con el objetivo de crear estándares de la OMS con UI/mL como estándar universal[29].

Interferencias
Las interferencias en las pruebas inmunológicas depende del ensayo y se especifican en el inserto del producto.
El fabricante debe indicar si la hemólisis/ictericia/lipemia de la muestra interfiere en la prueba.
La presencia de factor reumatoide IgM puede causar resultados falsos positivos de aCL IgM y aβ2GPI IgM[30].
Las infecciones podrían arrojar resultados positivos transitorios por reactividad cruzada de anticuerpos, sin implicancia en la fisiopatología del SAF, por este motivo la evaluación de la persistencia a las 12 semanas es fundamental.
A diferencia de los ensayos de AL, las pruebas de aFL con inmunoensayos en fase sólida no están sujetas a interferencia analítica por reactantes de fase aguda o terapia anticoagulante.

Valores de corte
Los criterios de clasificación de Sidney recomiendan un valor de > 40 unidades o > percentil 99 para definir los títulos moderados para aCL IgG e IgM, mientras que, la detección de un nivel significativo de aβ2GPI se define por títulos > percentil 99[1].
Los criterios ACR EULAR 2023 de clasificación de SAF consideran que la detección de aCL IgG o IgM es significativa si está presente en un título moderado a alto (40/80 unidades respectivamente), medido con un ELISA estandarizado[6].
La elección de 40 GPL/MPL como límite de aCL se basó en estudios que demuestran que los títulos de aCL IgG > 40 GPL se correlacionaron mejor con las características clínicas de SAF en comparación con los títulos positivos más bajos[31].Sin embargo, hay diferencias entre 40 GPL/MPL y el percentil 99 para aCL y su utilización no es intercambiable[32].
El SSC-aPL recomienda el uso de valores de corte locales calculados como el percentil 99 a partir de 120 donantes voluntarios sanos, reconociendo que pacientes de alto riesgo suelen tener valores por encima de 40 unidades.
En el caso de la población pediátrica se debe considerar que los valores de corte estarán influenciados por la maduración fisiológica del sistema inmune, las infecciones banales y la vacunación[33].

Interpretación de resultados y reporte semicuantitativo

La recomendación del SSC-aPL es reportar los resultados de aCL y aβ2GPI con sus valores numéricos y sus respectivos valores de corte calculados como el percentil 99[24].

Si bien podría ser útil informar los resultados en términos de positivo débil, moderado o alto, los programas de calidad muestran que la clasificación semicuantitativa difiere entre plataformas y usuarios[34].

La alta variabilidad entre ensayos parece hacer imposible recomendar un umbral numérico general para clasificar los títulos de APL en fase sólida como "moderado a alto". Además, un estudio demostró que estos umbrales no son extrapolables a las nuevas plataformas automatizadas[35]. El uso de 40/80 unidades como umbral medio/alto es aceptable para ELISA aCL/aβ2GPI IgG, pero no para quimioluminiscencia e inmunoensayo de flujo múltiple (en cuyo caso habría que determinar umbrales semicuantitativos alternativos).

Los índices de probabilidad (LR), con los correspondientes intervalos de prueba-resultado, pueden identificar el poder de una prueba para discriminar entre un paciente enfermo y sano y puede ser útil para la interpretación semicuantitativa de los resultados de aCL/aβ2GPI. En un trabajo recientemente publicado, se determinaron los umbrales moderados y altos para aCL y aβ2GPI IgG/IgM en 4 plataformas distintas (inmunoensayo quimio luminiscente, ELISA, inmunoensayo enzimático de fluorescencia e inmunoensayo de flujo múltiple) con el objetivo de armonizar la interpretación clínica. Los umbrales propuestos deben verificarse en un estudio de casos y controles independiente para comprobar la transferibilidad entre laboratorios[36].

Otros anticuerpos en fase solida (no criterio)

Los pacientes seronegativos son usualmente definidos como pacientes con las características clínicas de SAF, pero con resultados negativos en los testeos de aFL. La negatividad de aFL podría ser una verdadera ausencia de aFL o estar dada por dificultades metodológicas o interferencias que arrojen resultados falsos negativos. Sin embargo, también hay que considerar la presencia de otros aFL que no pueden ser detectados por los ensayos clásicos. Por lo tanto, la negatividad de aFL no podría excluir a priori la presencia de los aFL considerados no-criterio. La investigación de estos aFL no-criterio está en permanente desarrollo, dado que, la relevancia clínica de estos anticuerpos no ha sido aun dilucidada[37].

Anticuerpos anti fosfatidilserina protrombina (aPS/PT): Estos anticuerpos se detectan en ensayos en fase sólida donde la protrombina se une a placas recubiertas de fosfatidilserina en presencia de iones de calcio. Los aPS/PT se han encontrado asociados con SAF, y su presencia es frecuente en pacientes con triple positividad, este es el caso de los llamados pacientes tetra positivos[38].

Debido a que se encontró que los aPS/PT estaban asociados con la presencia de AL, algunos autores sugieren su uso como una prueba subrogante del AL cuando existan interferencias que impidan realizar los ensayos funcionales de manera confiable[39].

Una revisión sistemática demostró una asociación estadísticamente significativa entre la positividad de aPS/PT (IgG/IgM) y las manifestaciones vasculares de SAF. Su asociación con la morbilidad obstétrica se manifiesta con una mayor prevalencia y con un mayor título en pacientes con complicaciones obstétricas tardías respectos de las complicaciones obstétricas tempranas[40]. Los aPS/PT como criterios de clasificación no han sido formalmente aceptados hasta el momento y si bien varios grupos de trabajo promueven su inclusión, la evidencia experimental en la fisiopatología del SAF no es sólida[41].

Anticuerpos anti dominio 1 (aD1): Los anticuerpos aβ2GPI constituyen una población heterogénea y hay evidencia suficiente que demuestra que es el dominio 1 el que contiene el epitope patogénico para SAF[42].

Se ha demostrado la alta variabilidad de exposición de este epitope en los diferentes ensayos comerciales disponibles para detectar aβ2GPI con implicancias en la correcta clasificación de los pacientes[43]. Un estudio multicéntrico demostró que la detección de los aD1 ayudaría a identificar pacientes con alto riesgo de eventos clínicos[44]. Sin embargo, según un número limitado de estudios, la detección de aD1 no agrega valor diagnóstico al panel actual de aFL. La correlación entre aD1 y aβ2GPI es alta y la evaluación de aD1 debería considerarse más bien como una confirmación de mayor riesgo trombótico, en lugar de una determinación candidata a reemplazar a los aβ2GPI[45].

Otros aFL

Otros aFL como fosfatidiletanolamina, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, anticuerpos anti anexina V y anti cardiolipina-vimentina, han sido detectados por ensayos en fase sólida alternativos y no estandarizados. De acuerdo con la evidencia actual, el testeo de estos anticuerpos no está recomendado y su rol en las manifestaciones clínicas de SAF de pacientes seronegativos no está esclarecido. Se requieren más estudios para evaluar si alguno de estos aFL posee valor diagnóstico[37].

Conclusiones

La detección de los aFL debe realizarse en pacientes seleccionados, realizando los tres ensayos simultáneamente (AL, aCL IgG e IgM, aβ2GPI IgG e IgM) y en la misma muestra, para poder realizar una interpretación integrada y evaluar el perfil de riesgo del paciente.

La evaluación de la persistencia de los anticuerpos es fundamental para evitar una clasificación errónea de SAF, debido a que los anticuerpos transitorios se asocian con infecciones o medicamentos y no tienen relevancia clínica.

La armonización de los métodos para detectar los aFL continúa siendo un desafío: la evaluación de AL es un procedimiento complejo interferido fundamentalmente por reactantes de fase aguda y terapia anticoagulante, mientras que, las pruebas en fase sólida presentan diferencias entre las metodologías, ausencia de material de referencia, interferencias inherentes a los inmunoensayos y discrepancias en la interpretación de los resultados.

Las inconsistencias en el cumplimiento de las recomendaciones de las guías internacionales para la evaluación de aFL, limitan la utilidad clínica de los ensayos y la portabilidad inter laboratorio de los resultados obtenidos.

Las encuestas de los programas de evaluación externa de la calidad son herramientas imprescindibles para identificar las discrepancias inter laboratorio.

Es fundamental la comunicación entre el bioquímico y el médico, para que la evaluación y la interpretación de los resultados puedan realizarse basadas en el contexto clínico, conociendo el momento del estudio y el tratamiento que recibe el paciente.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T y col. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4(2):295-306.
2. Devreese KMJ, Zuily S, Meroni PL. Role of antiphospholipid antibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. Journal of Translational Autoimmunity 2021 Nov 6:4:100134
3. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C y col. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2010;8(2):237 242.
4. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V y col.Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. J Thromb Haemost 2018;16(4):809-813.
5. G Reber 1, P Meijer In ECAT veritas? Lupus 2012 Jun;21(7):722-4.
6. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. Ann Rheum Dis. 2023;82(10):1258-1270.
7. Favaloro EJ, Pasalic L, Lippi G. Classification Criteria for the antiphospholipid syndrome: Not the Same as Diagnostic Criteria for Antiphospholipid Syndrome. Semin Thromb Hemost. 2024 Jun;50(4):605-608
8. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B y col. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. J Thromb Haemost 2020;18(11):2828-2839
9. Blanco A, Mainetti G, Scazziota A, Capitulo 2 Etapa preanalítica. Grupo CAHT Guía para el estudio de anticoagulante lúpico 2019 Grupo CAHT. Primera Edición, Buenos Aires.
10. Gosselin R, Honeychurch K, Kang H y col. Effects of storage and thawing conditions on coagulation testing. Int. J Lab Hematol 2015;37 :551-9.
11. Annetta E, Hepner M, Herrera L y col Capitulo 3a Etapa analítica Pruebas de rutina, screening y confirmatorias. Grupo CAHT Guía para el estudio de anticoagulante lúpico 2019 Grupo CAHT. Primera Edición, Buenos Aires.
12. Vandevelde A, Devreese KMJ Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome: Insights and Hindrances J Clin Med 2022 Apr 13;11(8):2164.
13. Moore GW, Jones PO, Platton S y col. International multicenter, multiplatform study to validate Taipan snake venom time as a lupus anticoagulant screening test with ecarin time as the confirmatory test: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Thromb Haemost 2021;19(12):3177-3192.
14. Moore G Mixing studies for lupus anticoagulant: mostly no, sometimes yes Clin Chem Lab Med 2020; 58(4): 492–495
15. Blanco A, Duboscq C, Scazziota A, Capitulo 3b Etapa analítica Pruebas de Mezcla. Grupo CAHT Guía para el estudio de anticoa-

gulante lúpico 2019 Grupo CAHT. Primera Edición, Buenos Aires.

16. Ledford-Kraemer M, Moore G, Bottenus y col Laboratory testing for the lupus anticoagulant: approved guideline. CLSI document H60-A: Clinical and Laboratory Standards Institute 2014
17. Favaloro E, Mohammed S, Vong R A multi-laboratory assessment of lupus anticoagulant assays performed on the ACL TOP 50 family for harmonized testing in a large laboratory network. Int J Lab Hematol2022 Jun;44(3):654-665.
18. Schouwers S, Delanghe J, Devreese KM Lupus anticoagulant testing in patients with inflammatory status: does C reactive protein interfere with LAC tests results? Thromb Res 2010;1 25:102-4
19. Favaloro EJ, Pasalic L, Selby R. Testing for the lupus anticoagulant: the good, the bad, and the ugly. Res Pract Thromb Haemost. 2024 Mar 18;8(3):102385
20. Tripodi A, Cohen H, Devreese K. Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost 2020;18(7):1569-1575
21. Martinuzzo M, Remotti L Capitulo 5Interferencias. Grupo CAHT Guía para el estudio de anticoagulante lúpico 2019 Grupo CAHT. Primera Edición, Buenos Aires
22. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends Autoimmun Rev2014 Sep;13(9):917-30
23. Willis R, Harris N, Pierangeli S, Current International Initiatives in Antiphospholipid Antibody Testing Semin Thromb Hemost 2012;38:360–374
24. Forastiero R, Capítulo 1: Historia de los anticuerpos antifosfolípidos y el síndrome antifosfolípido, Guía de laboratorio para el estudio de anticuerpos antifosfolípidos en fase sólida, 2020, pags 15-24, Larrañaga, Herrera, Forastiero. Grupo CAHT. Primera Edición, Buenos Aires
25. Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B y col. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid/Dependent Antibodies. J ThrombHaemost2014;12(5):792-5.
26. Devreese KMJ. Solid phase assays for antiphospholipid antibodies. Semin Thromb Hemost 2022 Sep;48(6):661-671
27. ChayouaW, Kelchtermans H, GrisJ-C y col. The (non-)sense of detecting anti-cardiolipin and anti-β2glycoprotein I IgM antibodies in the antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2020;18(1):169-179.
28. Chayoua W, YinD-M , Kelchtermans Hy col. Is There an Additional Value in Detecting Anticardiolipin and Anti-β2 glycoprotein I IgA Antibodies in the antiphospholipid syndrome? Thromb Haemost 2020;120(11):1557-1568.
29. Monogioudi, E.; Martos, G.; Sheldon, J y col. Development of a certified reference material foranti-beta2-glycoprotein I IgG—Commutability studies. Clin. Chem. Lab. Med. 2020, 59, 325–332
30. Lakos, G. Interference in antiphospholipid antibody assays. Semin. Thromb. Hemost. 2012, 38, 353–359.
31. Finazzi, G. The Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies. Haematologica 1997, 82, 101–105
32. Devreese, K.M.; Van Hoecke, F. Anticardiolipin and anti-beta2glycoprotein-I antibody cut-off values in the diagnosis of antiphospholipid syndrome: More than calculating the in-house 99th percentiles, even for new automated assays. Thromb. Res. 2011, 128,598–600.
33. Avcin T; Antiphospholipid syndrome in children Curr OpinRheumatol2008 Sep;20(5):595-600
34. Favaloro, E.J.; Wheatland, L.; Jovanovich, S y col R.C. Internal quality control and external quality assurance in testing for antiphospholipid antibodies: Part I—Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Semin. Thromb. Hemost. 2012, 38, 390–403.
35. Vandevelde A, Chayoua W, de Laat B y col. Semiquantitative interpretation of anticardiolipin and antiβ2glycoprotein I antibodies measured with various analytical platforms: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies.JThrombHaemost2022; 20:508-524.
36. Vandevelde A, Gris JC, Moore G Toward harmonized interpretation of anticardiolipin andanti–β2-glycoprotein I antibody detection for diagnosis ofantiphospholipid syndrome using defined level intervals and likelihood ratios communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies J Thromb Haemost. 2024; 22:2345–2362
37. Devreese KMJ Noncriteria antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome Int J Lab Hematol. 2024 May:46 Suppl 1:34-42.
38. Cattini MG, Bison E, Pontara E y col. Tetra positive thrombotic antiphospholipid syndrome: Major contribution of anti-phosphatidyl serine/prothrombin antibodies to lupus anticoagulant activity. J Thromb Haemost 2020;18(5):1124-1132.
39. Sciascia S, Radin M, Cecchi I y col. Reliability of Lupus Anticoagulant and Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Autoantibodies in Antiphospholipid Syndrome: A Multicenter Study. Front Immunol 2019; 10:376.
40. Radin M, Foddai SG, Cecchi I y col. Antiphosphatidylserine/Prothrombin Antibodies: An Update on Their Association with Clinical Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. Thromb Haemost 2020;120(4):592-598.
41. Vandevelde A, Gris JC, Moore G Added value of Antiphosphatidylserine/Prothrombin Antibodies in the workup of obstetric antiphospholipid syndrome: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies J Thromb Haemost. 2023;21 (7):1981–1994
42. Meroni PL, Borghi MO. Antiphospholipid Antibody Assays in 2021: Looking for a Predictive Value in Addition to a Diagnostic One. Front Immunol2021;12:726820
43. Pelkmans L, KelchtermansH, de Groot y col. Variability in Exposure of Epitope G40-R43 of Domain I in Commercial Anti-Beta2-Glycoprotein I IgG ELISAs.PLoS One 2013; 12;8(8): e71402.
44. Iwaniec T, Kaczor MP, Celińska-Löwenhoff M y col. Clinical significance of anti-domain 1 β2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome. J. Thromb Res. 2017;153:90-94.
45. De Craemer AS, Musial J, Devreese KM. Role of anti-domain 1-beta2 glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2016; 14: 1779-1787.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Enfermedad hepática y hemostasia. Sangrado y trombosis en pediatría.

Hemostasis and Liver Disease. Bleeding and Clotting Disorders in Pediatrics.

Diana Rita María Altuna.

Jefa del Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Trasplante de Médula Ósea. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

diana.altuna@hospitalitaliano.org.ar

SIMPOSIO I - ENFERMEDAD HEPÁTICA Y HEMOSTASIA: UN DELICADO EQUILIBRIO

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 161-165
Octubre 2024

Palabras claves: falla hepática, pediatría, hemostasia..

Keywords: liver failure, children, hemostasis.

Introducción

El actual conocimiento de los cambios en el sistema de coagulación en adultos con enfermedad hepática crónica (EHC) ha experimentado un cambio de paradigma. Ya no se cree que los pacientes adultos con EHC con pruebas hemostáticas anormales, específicamente un aumento del tiempo de protrombina (PT), del RIN y del tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), estén *"autoanticoagulados"* con un mayor riesgo. de sangrado, sino que se consideran en un estado *"reequilibrado"* de la hemostasia. Faltan estudios similares en la población pediátrica con EHC y se desconocen las posibles implicaciones. Revisaremos la fisiopatología, el diagnóstico y las consideraciones terapéuticas este sistema hemostático reequilibrado centrándonos en las implicaciones en niños con EHC.

Fisiopatología de la coagulopatía de la enfermedad hepática.

El hígado desempeña un papel central en el sistema hemostático porque produce la mayoría de los factores de coagulación, anticoagulantes naturales y las proteínas del sistema fibrinolítico. Los cambios hemostáticos de la enfermedad hepática pueden ser múltiples e incluir[1,2]: **trombocitopenia** secundaria a niveles disminuidos de trombopoyetina, aumento del secuestro esplénico de plaquetas secundario a hipertensión portal y esplenomegalia, d**isminución de los niveles** de proteínas de coagulación y de los anticoagulantes (antitrombina, proteína C y proteína S), deficiencia de vitamina K (que compromete la producción de FII, FVII, FIX y FX las proteínas C y S), **disminución** de los niveles de **proteínas fibrinolíticas, aumento** de los niveles plasmáticos. de **FVIII y FVW**. También se observan defectos de la función plaquetaria, pero su importancia no está clara[3]. Hay niveles elevados de marcadores de activación plaquetaria, generación de trombina y fibrina y fibrinólisis, pero pueden deberse a hiperfibrinólisis, coagulación intravascular diseminada (CID) de bajo grado, o disminución del clearence hepático. Otras condiciones juegan un papel en la tendencia hemorrágica de pacientes con enfermedad hepática crónica descompensada, incluyendo alteraciones hemodinámicas debido a hipertensión portal o

disfunción endotelial y otras alteraciones relacionadas a infecciones bacterianas y falla renal[2].

Reequilibrio del sistema hemostático en las enfermedades hepáticas.

En la actualidad, ha sido refutada la creencia de que un valor alto de RIN equivale a un riesgo elevado de hemorragia[4].

Lisman y col y Tripodi y col han publicado sobre el importante concepto de hemostasia reequilibrada en la coagulopatía hepática según el cual existe un equilibrio entre los niveles reducidos de proteínas de la coagulación y las proteínas anticoagulantes en pacientes con enfermedad hepática que da como resultado que puedan formar trombina y manifestar trombosis, incluso con pruebas de laboratorio anormales de hemostasia globlal, como la prolongación del PT y (aPTT)[1,5-7]. Los defectos en el número y función de las plaquetas, la función procoagulante y la regulación de la fibrinólisis parecen estar equilibrados por niveles sustancialmente elevados de FVIII y VW y niveles reducidos de ADAMTS13 en la cirrosis, lo que puede resultar en una mayor formación de trombos por una menor proteólisis del VWF, y deficiencias de los anticoagulantes naturales proteína C, proteína S y antitrombina en la insuficiencia hepática. Los niveles reducidos de antifibrinolíticos (p. ej., antiplasmina e inhibidores de la fibrinólisis activables por trombina) también pueden cambiar el equilibrio de la coagulación y la anticoagulación en pacientes con coagulopatía hepática y reducir el riesgo de hemorragia[13]. Estos autores postulan que en el paciente "promedio" con enfermedad hepática, la hemostasia general se reequilibra debido a las alteraciones en los procesos pro y anticoagulantes, pero que esto es (probablemente) menos estable que en el individuo sano debido a los niveles plasmáticos reducidos de la mayoría de estas proteínas, lo que hace que puedan pasar a un estado de hipo o hipercoagulabilidad, dependiendo de complicaciones como infecciones e insuficiencia renal[5].

Carecemos de datos sobre la enfermedad hepática pediátrica que aborde este estado de reequilibrio. Las diferencias en los niveles normales de procoagulantes y anticoagulantes debido al desarrollo de la hemostasia, así como las diferencias en las etiologías de la enfermedad hepática entre adultos y niños dificultan la aplicación de datos de adultos al grupo pediátrico. Se necesitan más datos pediátricos[8].

Causas de insuficiencia hepática pediátrica.

Como hemos mencionado, las diferencias entre las principales causas de insuficiencia hepática en adultos en comparación con los niños (Tabla 1) dificultan la extrapolación de datos sobre la coagulopatía de la insuficiencia hepática derivada de adultos a la enfermedad encontrada en niños[8]. Hay 10 enfermedades que causan el 95% de todos los casos de colestasis en pediatría y son significativamente diferentes a las enfermedades observadas en adultos[9]. Las causas de la enfermedad hepática en pediatría varían con la edad del paciente. La atresia biliar y la hepatitis neonatal idiopática causan la mayoría de los casos en el período neonatal y representan el 60% de todas las enfermedades hepáticas pediátricas. La colestasis puede ser una complicación de la nutrición parenteral total tan solo luego de 2 semanas, y se observa en casi la mitad de los niños cuyo peso al nacer es de <1000 g. La hepatitis viral varía en los agentes etiológicos observados en los recién nacidos en comparación con los niños mayores o los adolescentes. La insuficiencia hepática congestiva se observa en la cardiopatía congénita pediátrica, causa insuficiencia en la producción de factores de coagulación y se asocia con complicaciones hemorrágicas y trombóticas.

La insuficiencia hepática se divide en insuficiencia hepática aguda, la mayoría de los casos se resuelve en 3 meses, e insuficiencia hepática crónica, que no se resuelve en 6 meses. La impresión general es que la insuficiencia hepática aguda tiene menos coagulopatía (a menos que haya insuficiencia hepática fulminante) en comparación con la insuficiencia hepática colestásica crónica y la cirrosis[10].

Se ha informado trombosis de la vena porta como resultado de cateterismo de la vena umbilical en recién nacidos, pero es una causa rara de insuficiencia hepática en neonatos ya que se informa resolución espontánea del trombo en el 56% de los casos[11].

Limitaciones de los test estándar de hemostasia.

Los test convencionales de laboratorio como el TP/RIN y aPTT presentan limitaciones para evaluar la coagulopatía de la enfermedad hepática. Tanto RIN como TP miden solo factores procoagulantes omitiendo la contribución de las plaquetas, enzimas fibrinolíticas y otros componentes celulares. Si bien el RIN es utilizado como factor pronóstico (PELD score) y para la determinación de la adjudicación de

Tabla 1. Causas de falla Hepática en pediatría.

Neonatos e Infantes	Niños y adolescentes
Infecciones: CMV,EBV, herpesvirus,echo/adenovirus, parvovirus B 19, rubeola, sífilis, TBC, toxoplamosis, sepsis bacteriana.	**Infecciones:** hepatiris ByC, herpesvirus, echo/adenovirus, sepsis bacteriana, parasitosis.
Desordenes metabólicos	**Drogas/toxinas:** valproato acetaminifeno, hongos (Amanita).
Isquemia/Shock:Cardiopatía congénita, miocarditis, hipotensión severa.	**Neoplasias.**
Drogas: valproato, NPT.	**Isquemia/shock:** Cardiopatía congénita, miocarditis, hipotensión severa.
Enfermedades colestásicas: atresia de vias biliares, quiste de colédoco, Sme de Alagile, Sme y enfermedad de Caroli, colestasis asociada a NPT.	**Metabólicas:** enfermedad de Wilson, higado graso de la obesidad, colestasis asociada a NPT.
Hepatitis neonatal ideopática: fibrosis quistica, deficiencia de alfa 1-antitripsina.	**Autoinmes:** hepatiris autoinmune, enfermedad intestinal inflamatoria, colangitis esclerosante.
	Trombosis: de venas hepáticas

órganos, es inadecuado para la determinación del riesgo de sangrado en estos pacientes[12].

Las complicaciones hemorrágicas conocidas observadas en la enfermedad hepática, incluidos hematomas, púrpura, epistaxis, sangrado gingival, menorragia y sangrado asociado con procedimientos invasivos, pueden estar relacionadas con los niveles de proteínas hemostáticas. Sin embargo, otros factores juegan un rol preponderante. En sangrado por várices esofágicas la presión venosa elevada contribuye a la hemorragia que inicialmente puede parecer relacionados con problemas hemostáticos[6]. Las infecciones bacterianas son comunes en pacientes con cirrosis y se asocian con un mayor riesgo de hemorragia[14]. La insuficiencia renal suele complicar a la insuficiencia hepática y la uremia se asocia con una interacción alterada entre las plaquetas y la pared de los vasos.

Se ha convertido en un protocolo aceptado realizar un ¨screening de coagulación" antes de cualquier procedimiento invasivo en un paciente con enfermedad hepática y normalizar el INR y el recuento de plaquetas antes de realizar el mismo, aunque varios estudios han demostrado que TP/RIN, aPTT y el tiempo de sangría tienen pobre correlación con el sangrado, su duración y su cuantía[8].

Las complicaciones hemorrágicas se presentan en 0,9-4,2% de las biopsias hepáticas en niños y no pueden predecirse con certeza usando los test estándar de coagulación[15]. La carencia de este poder predictivo puede explicarse por el reequilibrio de la hemostasia en la enfermedad hepática.

Si bien los ensayos estándar de hemostasia son limitados para evaluar el estado hemostático en la enfermedad hepática, los ensayos hemostáticos viscoelásticos (EHV) pueden evaluar con precisión el estado actual de la hemostasia reequilibrada midiendo la formación del coágulo, la fuerza final del coágulo y la estabilidad del coágulo integrando la contribución de las plaquetas[16].

La tromboelastografía (TEG) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM), son análisis de sangre entera que son una medida funcional de la formación y degradación de coágulos en tiempo real. Miden el tiempo transcurrido hasta la formación inicial de fibrina, la velocidad de formación del coágulo, la fuerza del coágulo, la lisis del coágulo y la contribución de los heparinoides inducidos por la sepsis a las alteraciones de la coagulación. Dado que el criterio de valoración es la formación de coágulos, los EHV tienen una ventaja sobre las pruebas de generación de trombina que tienen generación de trombina como criterio de valoración en lugar de la formación del trombo de fibrina.

Tanto los pacientes con cirrosis, como los pacientes con IHA generalmente tienen parámetros de TEG dentro de los límites normales. Se ha demostrado que, a pesar de los valores medios de INR de 3,4[1,5–9,6], los parámetros de TEG se encuentran dentro de los límites normales para pacientes adultos con IHA[16]. Faltan datos sobre el uso de VHA específicamente en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática aguda, por lo que es necesario extrapolarlos de la literatura para adultos[12].

Como se ha mencionado previamente la hemostasia en los niños es un proceso dinámico. Existen diferencias dependientes de la edad en la cantidad y calidad de las proteínas hemostáticas que pueden

complicar aún más el diagnóstico de coagulopatía en niños[17,18]. En una revisión reciente Haas y Faraoni[22] resumieron los rangos de referencia publicados para las pruebas de EHV en pediatría y encontraron que los tiempos de coagulación y de formación de coágulos eran más cortos en niños sanos <6 meses de edad, lo que sugiere un inicio más rápido de la coagulación en este grupo de edad pediátrica. Sin embargo, en general, no encontraron diferencias significativas entre niños mayores de 6 meses y adultos en los parámetros evaluados por los estudios, lo que sugiere que la evaluación de la coagulación mediante EVH es independiente de la edad para niños mayores de 6 meses y adultos[19-22]. Por lo tanto, se podría inferir que la utilización de estas pruebas de laboratorio en pacientes con alteraciones de la hemostasia por enfermedad hepática puede proporcionar una medida más precisa y confiable que guíe las prácticas de transfusión y minimice la administración innecesaria de productos sanguíneos[12].

Implicancias terapeutica.

La coagulopatía y el riesgo de sangrado en la falla hepática aguda difiere de la crónica. Dado que la hipertensión portal no es significativa en IHA y la trombocitopenia es leve el riesgo de sangrado suele ser menor que en la enfermedad hepática crónica[23]. El tratamiento en la IHA debe focalizarse en el manejo del sangrado agudo y en la prevención de infecciones, uremia y sangrado GI *antes que en la corrección profilactica de valores de laboratorio[12]*.

No hay guias de tranfusión disponibles para esta patología. Multiples estrategias para el manejo de la coagulopatíaen adultos con falla hepatica aguda han sido publicadas pero estan basadas en datos limitados.

Las opciones de tratamiento para pacientes con coagulopatía hepática incluyen plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado, transfusiones de plaquetas, reemplazo de vitamina K, antifibrinolíticos, concentrados de complejo de protrombina (PCC) y Factor VIIa recombinante (rFVIIa). La PFC es la terapia principal, pero tiene varios inconvenientes, incluida una eficacia dudosa, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI), sobrecarga de volumen, reacciones alérgicas y un riesgo teórico de infecciones asociadas a transfusiones. Las transfusiones de plaquetas también pueden presentar los mismos riesgos. rFVIIa y PCC pueden corregir el tiempo de protrombina (TP) cuando la PFC no lo hace y también evitan la sobrecarga de volumen, pero existen preocupaciones sobre la eficacia, el riesgo de trombosis y el costo[8].

El consenso general es que el recuento de plaquetas debe ser de 50.000 para controlar el sangrado activo, antes de una cirugía mayor o procedimientos invasivos con alto riesgo de sangrado. No hay consenso sobre el valor de corte para el uso de PFC como profilaxis en falla hepática aguda, aunque en adultos se sugiere corregir un RIN >7 con TEG confirmatorio de prolongación marcada en la formación del trombo, para mantenerlo entre 5-7[16]. Para enfermedad hepática en general se recomienda que el RIN se corrija a < 1,5 para el control del riesgo de sangrado antes de los procedimientos, pero no hay datos que apoyen esta práctica[24]. Se debe administrar reemplazo de vitamina K si el TP es anormal. Los PCC y rFVIIa deben reservarse para cuando toda la terapia estándar haya fracasado y los beneficios potenciales superen los riesgos de su uso[8,25].

La estrategia propuesta por Children´s Mercy Hospital para el tratamiento del sangrado en pacientes pediátricos con enfermedad hepática se muestra en la tabla 2[8].

Conclusiones

Los pacientes pediátricos con coagulopatía por enfermedad hepática presentan un conjunto complejo

Tabla 2. Tratamiento del sangrado en falla hepática pediátrica.

Producto	Indicación	Riesgo
PFC	Sangrado evidente antes de la terapia con rFVII	TRALI, alergia, sobrecarga de volumen, infección
Crioprecipitado	Fibrinógeno < 100g/dl	Alergia, infección
Plaquetas	Profilaxis antes de procedimeintos con alto riesgo de sangrado si el recuento es <50.000 celulas/dl	TRALI, reacción transfusional, sobrecarga de volumen, infección
Antifibrinolíticos	Sangrado mucoso	Trombosis
rFVII/PCCs	Falla en control de sangrado con terapias estandar o por problemas de sobrecarga de volumen.	Trombosis

de problemas que incluyen riesgos de hemorragia y trombosis que el hematólogo pediátrico debe evaluar y tratar. Las pruebas estándar con ensayos de coagulación de rutina para estos pacientes no guían completamente al médico en la elección del tratamiento adecuado. Hay una falta significativa de estudios pediátricos que orienten la toma de decisiones clínicas, por lo que la mayor parte de esta discusión sobre el tratamiento de la coagulopatía hepática se basa en estudios y pautas en adultos.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk por actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. LismanT, LeebeekFW.Hemostaticalterationsinliverdisease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treat- ment. *Dig Surg.* 2007;24(4):250-258.
2. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease N Engl J Med 2011;365(2):147–156.
3. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de FR, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. Gastroenterology 2009;137(6):2105–2111.
4. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagu- lation tests. Hepatology 2005;41:553 – 8.
5. Lisman T, de Groot P. Hemostatic dysfunction related to liver disease and liver transplantation. In: Beutler E, Lcihtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U, eds. *Hematology*. New York: McGraw-Hill; 2006:1953-1958.
6. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010;116(6):878-885.
7. Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol*. 2007;46(4):727-733.
8. Wicklund BM. Bleeding and clotting disorders in pediatric liver disease. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011:170 – 7.
9. D'Agata ID, Balistreri WF. Evaluation of liver disease in the pediatric patient. *Pediatr Rev*. 1999;20(11):376-390; quiz 389- 390.
10. Eby CS, Joist JH. Hemostatic abnormalities in liver disease. En: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006;1025-1033.
11. Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombo- sis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology*. 2001;219(3):645-650.
12. Balut Y, Sapru A, Roach GD. Hemostatic balance in Pediatric Acute Failure: Epidemiology of Bleeding and Thrombosis, Physiology, and Current Strategies. Frontiers in Pediatrics. 2020 (8) doi:10.3389/fped.2020.618119.
13. Lisman T, Stravitz RT. Rebalanced hemostasis in patients with acute liver failure. Semin Thromb Hemost 2015;41(5):468–473.
14. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Digest Dis Sci.* 2001;46 (12):2752- 2757.
15. Short SS, Papillon S, Hunter CJ, Stanley P, Kerkar N, Wang L, et al. Percutaneous liver biopsy: pathologic diagnosis and complications in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 57:644–8.
16. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, Sterling RK, Puri P, Fuchs M, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol.* 2012; 56:129–36.
17. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. Thromb Haemost 2006; 95:362 – 72.
18. Flanders MM, Crist RA, Roberts WL, et al. Pediatric reference intervals for seven common coagulation assays. Clin Chem 2005; 51:1738 – 42.
19. Chan KL, Summerhayes RG, Ignjatovic V, et al. Reference values for kaolin-activated thromboelastography in healthy children. Anesth Analg 2007; 105:1610 – 3.
20. Pivalizza EG, Pivalizza PJ, Gottschalk LI, et al. Celite-activated thrombelastography in children. J Clin Anesth 2001; 13:20 – 3.
21. Oswald E, Stalzer B, Heitz E, et al. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. Br J Anaesth 2010; 105:827 – 35.
22. Haas T, Faraoni D. Viscoelastic testing in pediatric patients. *Transfusion.* (2020) 60(Suppl. 6): S75–85.
23. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis.* 2009;13:95–107.
24. Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. Chest. 2008;134(5):1092-1102.
25. Morley SL. Management of acquired coagulopathy in acute paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2011;96(2):49-60.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Sangrado y trombosis en enfermedad hepática en adultos. Lo que sabíamos, lo que sabemos y lo que deberemos aprender.

Bleeding and thrombosis in adults in liver disease. What we knew, what we know and what we must learn.

Alejandra Martí.

Servicio de Hematología- Hospital El Cruce- Florencio Varela, Bs As, Argentina.

aleale752002@yahoo.com.ar

SIMPOSIO I - ENFERMEDAD HEPÁTICA Y HEMOSTASIA: UN DELICADO EQUILIBRIO

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 166-178
Octubre 2024

Palabras claves: enfermedad hepática, trombosis, sangrado.

Keywords: liver disease, thrombosis, bleeding.

Introducción

La enfermedad hepática ha sido por muchos años un ejemplo clásico de incremento del riesgo de sangrado por alteración de la hemostasia; sin embargo, durante las últimas décadas, nuestra mejor comprensión del rol de la hipertensión portal como principal causa de sangrado, la interpretación de los cambios de la hemostasia típicos de la cirrosis como un nuevo equilibrio, el escaso rol como predictor de sangrado de las pruebas clásicas de laboratorio y el reconocimiento del incremento de la frecuencia de trombosis en estos pacientes han cambiado el paradigma de abordaje.

1. Alteraciones de la hemostasia en enfermedad hepática: su implicancia en la mayor frecuencia de sangrado y trombosis.

La cirrosis - estadío terminal de enfermedad hepática, generalmente luego de hepatitis virales B y C, consumo excesivo y prolongado de alcohol y esteatosis hepática entre otras causas - ha presentado un incremento de la prevalencia desde el año 2000[1]. El deterioro de la función del hígado se ha asociado a hipertensión portal, encefalopatía hepática, hepatocarcinoma y alteraciones de la hemostasia.

De manera clásica se ha reconocido el incremento del sangrado en pacientes con enfermedad hepática crónica. En un estudio se encontró una frecuencia de 3,6% por año de sangrado mayor y 1,9% por año de sangrado no mayor clínicamente relevante (53% de pacientes Child Pugh A); el 91% vinculados a hipertensión portal[2]. También se ha reportado un incremento del sangrado en cirrosis descompensada con una frecuencia de sangrado de 17% en pacientes admitidos a terapia intensiva[2].

Como resultado del deterioro de la capacidad de síntesis del hepatocito, se ha observado una disminución de la mayoría de los factores de la coagulación y

sus inhibidores[3] acompañado de un incremento del factor VIII, sintetizado por las células endoteliales del sinusoide hepático y el von Willebrand de origen endotelial[4].

Estos cambios son responsables de la reducción de la concentración de protrombina y la prolongación del RIN (razón internacional normalizada), sensibles sólo a los factores de la coagulación y reflejo del 5% del total de la trombina generada durante la coagulación[4].

En los últimos 25 años han ocurrido cambios en la interpretación de las alteraciones de la hemostasia en las enfermedades hepáticas; probablemente vinculados a una mejor comprensión de la hemostasia brindada por el modelo celular de la coagulación, la ausencia de la capacidad de predicción de sangrado del coagulograma básico, el rol de los microtrombos intrahepáticos en el desarrollo de atrofia hepática y los resultados decepcionantes del uso de agentes hemostáticos como el factor VII recombinante para el control del sangrado variceal[5].

En la actualidad, el modelo predominante que explica las alteraciones de la hemostasia en la enfermedad hepática terminal es el de un nuevo balance: caracterizado por la disminución de los factores de la coagulación y de los inhibidores, con reducción del recuento plaquetario y su función acompañado por un aumento del von Willebrand y la activación plaquetaria por la endotoxemia; un aumento del tPA, descenso de α2-antiplasmina, factor XIII y TAFI pero con descenso del plasminógeno y aumento del PAI-1 (ver gráfico 1). Este balance es más frágil pudiendo favorecer el sangrado o la trombosis por distintos estímulos como por ejemplo una infección[3,4].

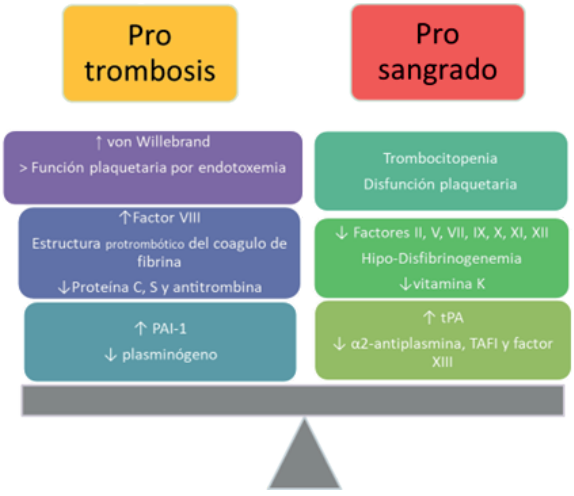
Reconocidos ya el rol menor de la alteración de la hemostasia en la cirrosis como causa de sangrado - y teniendo presente que el 80-90% de los episodios de sangrado son de origen variceal - surge la hipertensión portal como el factor de riesgo más importante[6].

Otros factores de riesgo para el sangrado son la falla renal, la anemia, la disfunción endotelial y el desarrollo de sustancias tipo heparinoides por infección sistémica[3]. Estudios más recientes mostraron que las infecciones pueden exacerbar tanto los estados de hiper como hipocoagulabilidad[5].

La falla renal - complicación frecuente en pacientes cirróticos - se ha asociado a la disminución de la función plaquetaria, disminución del factor XIII y activación de la fibrinolisis, que se resuelve luego de corregida. Estas alteraciones se han visto también en cirrosis descompensada y falla hepática aguda sobre crónica[7]. Desde la perspectiva clínica, el impacto de la función renal se observa en estudios prospectivos y retrospectivos que valoran el aumento del sangrado durante procedimientos como paracentesis o colangiografía retrógrada y el incremento de transfusiones durante el trasplante hepático[7].

Las infecciones, 2 o 3 veces más frecuentes en pacientes cirróticos, están vinculadas a fallo del control del sangrado variceal y resangrado, alteración de la hemostasia y deterioro de la función hepática. Se ha descripto un descenso del factor VII y XII, de la proteína C y S y la antitrombina en pacientes cirróticos con sepsis respecto de los no sépticos; así como el incremento de los factores e inhibidores previamen-

Gráfico 1. Nuevo equilibrio de la hemostasia en cirrosis compensada. (Adaptado de van Dievoet)[4]



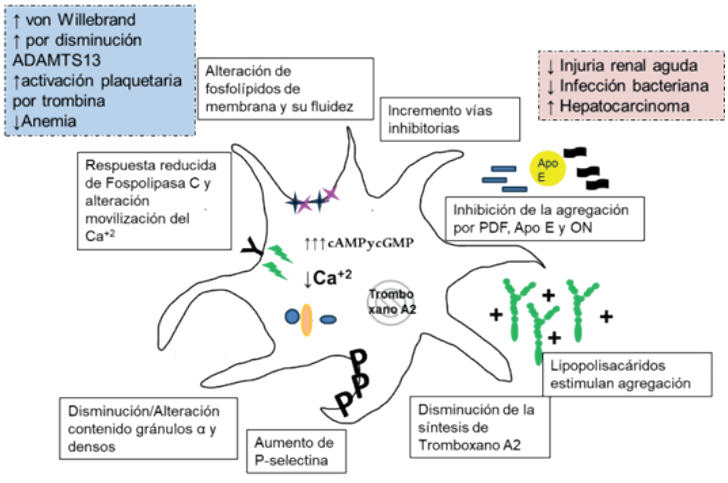
te mencionados junto al descenso del fibrinógeno al resolver la infección[7]. La función plaquetaria puede alterarse - se observó una disminución de la agregación en shock séptico y en cirrosis descompensada - especialmente con trombocitopenia moderada o severa. El incremento del óxido nítrico observado en pacientes cirróticos principalmente cuando están infectados podría explicarse, al activarse la GMP cíclico sintetasa intraplaquetaria. Otro factor que disminuye la función plaquetaria es la liberación de glicosaminglicanos tipo heparina durante una infección bacteriana[7].

La trombocitopenia representa la alteración de la hemostasia más frecuente, 78% de los casos; en el 86% de estos es leve (menor a 150.000/mm^3), 13% moderada (menor a 100.000/mm^3) y 1% es severa (menor a 50.000/mm^3). Su fisiopatología es multicausal: aumento de la congestión esplénica, mayor destrucción y disminución de la producción. Esta última por menor producción de trombopoyetina en el parénquima y sinusoide hepático, y mielosupresión secundaria a infecciones virales, consumo de alcohol, sobrecarga de hierro y drogas. En los pacientes cirróticos el nivel plasmático de trombopoyetina es bajo, retorna a valores normales luego del trasplante y en diversos ensayos clínicos se ha demostrado la mejoría del recuento plaquetario con agonistas [8]. La severidad de la trombocitopenia es mayor en formas más avanzadas de cirrosis, aunque los recuentos menores a 50.000/mm^3 no son más frecuentes en pacientes que sangran, 6%, respecto de los que no, 9% [9]. La presencia de menos de 30.000/mm^3 plaquetas en pacientes cirróticos justifica la búsqueda de otras causas concomitantes, trombocitopenia inmune, toxicidad por drogas o déficit de vitaminas[2].

La función plaquetaria se describió inicialmente como disminuida en pacientes cirróticos, el tiempo de sangría está alterado en el 40%, pero sin correlato con el número de plaquetas. Estudios con agregometría y plasma rico en plaquetas de pacientes cirróticos mostraron una reducción respecto de los controles normales, independientemente del agonista utilizado o el recuento plaquetario. Los motivos serían tanto factores plasmáticos como intraplaquetarios (ver gráfico 2). De manera similar al coagulograma, esta alteración en la agregometría parece no describir con exactitud la función plaquetaria in vivo en estos pacientes[10].

La falla hepática aguda sobre crónica - complicación caracterizada por inflamación sistémica y falla multiorgánica - es un síndrome definido por criterios clínicos y de laboratorio que incluyen la coagulopatía expresada a través del RIN, entre otros. En este síndrome se observa una mayor frecuencia de estado hipocoagulable evaluado por pruebas viscoelásticas que en la descompensación aguda de la cirrosis (61 vs 29%; p: 0,03), con mayor mortalidad, pero sin incremento del sangrado clínico[7]. El incremento de la fibrinolisis se acompaña de mayor sangrado, generalmente en múltiples sitios de venopuntura, inserción de catéteres, mucosas, etc. Este incremento no suele asociarse a coagulación intravascular diseminada (CID) aunque distinguirlos suele ser com-

Gráfico 2. Alteraciones de la función plaquetaria en diferentes escenarios en pacientes cirróticos. (Adaptado de Zanetto-2024)[10]



plejo. El descenso del fibrinógeno que se observa en estadíos avanzados de la enfermedad hepática se ha vinculado a sangrado, pero sin tener en cuenta su posible rol confundidor en pacientes con mayor hipertensión portal; en una serie retrospectiva se observó asociación con severidad de la hepatopatía, pero no con sangrado[7].

En la Insuficiencia hepática aguda, la frecuencia de sangrado reportada es baja, 5%, y raramente es la causa de muerte[11]. La trombocitopenia es menos frecuente y sus causas menos claras, se ha asociado a falla renal junto a un incremento del factor tisular y mayores niveles de factor VIII y von Willebrand[7]. Estudios recientes señalan la activación y consumo también como una posible explicación. La presencia de micropartículas procoagulantes derivadas de plaquetas en el plasma de estos pacientes y la evidencia de activación de coagulación intrahepática en modelos animales lo señalan[11]. Se observa aumento del von Willebrand y disminución de ADAMTS13; y un descenso marcado de los factores de la coagulación entre el 1-10% de actividad[11]. La capacidad de generación de trombina modificada-trombomodulina, está normal o aumentada, igual que en los pacientes cirróticos. Se observa un predominio de la hipofibrinolisis por el incremento del PAI-1 y descenso del plasminógeno[11].

Es así que el paradigma de la alteración de la hemostasia de la enfermedad hepática terminal como una causa frecuente de sangrado mutó a un nuevo equilibrio frágil; y el antiguo concepto de "autoanticoagulación" está siendo reemplazado por el de cierta hipercoagulabilidad responsable junto a la hipertensión portal (estasis) y daño endotelial por la injuria hepática, de la trombosis portal, un ejemplo más de la tríada de Virchow para ciertos autores[5].

La trombosis portal - complicación frecuente en pacientes cirróticos - tiene aún una fisiopatología poco clara. La estasis por hipertensión portal y la formación de colaterales porto-sistémicas reducen la velocidad de flujo portal; un volumen mayor a 400 mL/minuto y una velocidad mayor a 10 cm/segundos en colaterales predominantes predicen trombosis, igual que una velocidad portal menor a 15 cm/segundo [12]. No está claro si el incremento del factor VIII y el von Willebrand, y la disminución de los inhibidores juegan un rol, igual que la disfunción endotelial[12] aunque se ha vinculado a inflamación y translocación bacteriana intestinal[13].

Se ha explorado la relación entre trombosis portal en pacientes cirróticos con trombofilia hereditaria y los resultados son controvertidos. Un metaanálisis de estudios retrospectivos observó un incremento de trombosis en Protrombina 20210 y Factor V Leiden, pero una serie prospectiva de 1243 adultos no mostró mayor frecuencia de trombosis[13]. No se recomienda el screening igual que con la trombofilia adquirida (síndrome antifosfolípido y JAK2+)[12].

El uso de betabloqueantes no selectivos, al reducir la velocidad de flujo portal, se propone como factor de riesgo. Un metaanálisis señaló un incremento del riesgo, pero los estudios incluidos eran retrospectivos. También en una serie prospectiva se observó una mayor frecuencia, pero al analizarlo ajustado al tiempo de exposición y evaluar confundidores como la presencia de varices esofágicas o su sangrado, el uso de betabloqueantes no se asoció de manera independiente[12].

En estudios retrospectivos o con la inclusión de múltiples variables se ha relacionado con trombocitopenia, presencia de varices esofágicas grandes o su escleroterapia, hipoalbuminemia, cirrosis descompensada, colaterales porto-sistémicas grandes, la obesidad o la etiología de la cirrosis como esteatohepatitis no alcohólica o enfermedad autoinmune[12].

La frecuencia de trombosis en pacientes con hepatocarcinoma es mayor aunque su relación causal no está demostrada[13].

En una serie retrospectiva de 2886 pacientes, la prevalencia de trombosis portal en cirrosis con descompensación aguda fue mayor, 9,36% vs 5,24% (P:0,04) que en cirrosis compensada; observando cuando la trombosis es aguda una mayor frecuencia de sangrado variceal (47,33% vs 19,63%; P<.001) y asociación con el antecedente de escleroterapia y esplenectomía[14].

En la esteatohepatitis no alcohólica la mayor frecuencia estaría vinculada al aumento del PAI y al mayor déficit de proteína C[13].

2. Trombosis y cirrosis:

A. Trombosis portal

Definición y epidemiología: Se define como trombosis portal a la obstrucción parcial o total de la vena porta y/o algunas de sus ramas con o sin extensión a las venas esplénicas o mesentéricas[12].

La frecuencia en pacientes cirróticos varía entre 0,6% y el 15,8%; y depende de la severidad de la

enfermedad hepática[12]. La prevalencia acumulada en pacientes Child-Pugh A es 13,5% (IC95: 9,5-18,2) y 23,7% (IC95: 16,8-31,5) en Child-Pugh B/C[15]; 8-25% en lista de espera de trasplante y 40% con hepatocarcinoma[13]. Más frecuente en cirrosis descompensada, 10-25% vs 1-5% en cirrosis compensada[16].

La incidencia aumenta con el tiempo alcanzando hasta el 35% a 5 años[5].

La cirrosis es una causa frecuente de trombosis esplácnica, presente entre el 24 y 28% de los casos[15]; y aumenta el riesgo 7 veces respecto de la población general[13].

Clínica: Entre el 76% y el 85% suelen ser parciales y asintomáticas; aunque pueden presentarse con dolor abdominal, complicaciones de la hipertensión portal e isquemia intestinal[12]. Al inicio, el 34-39% presentan sangrado variceal, especialmente en las formas agudas; otros síntomas inespecíficos son anorexia, nausea, vómitos y diarrea[15].

Las trombosis crónicas muestran signos de hipertensión portal como ascitis, esplenomegalia, cavernoma portal o colangiopatía portal[15].

Diagnóstico: El Ecodoppler es el método de screening preferido, generalmente es un hallazgo en la búsqueda de hepatocarcinoma. Se puede complementar con TAC con contraste o RNM. Es importante distinguir entre las formas agudas y crónicas, aunque no siempre es posible, la presencia de flujo portal en un estudio previo, un trombo hiperdenso o la ausencia de colaterales sugieren las primeras; la sustitución por un cordón fibroso, la calcificación de la pared y el desarrollo de colaterales con o sin cavernoma, las segundas[12].

Pronóstico: El pronóstico de la trombosis portal en cirrosis es incierto; aunque la mortalidad parece haber disminuido en los últimos años, pacientes con cirrosis descompensada y trombosis portal tienen mayor tasa de complicaciones de la hipertensión portal y mortalidad, especialmente en el primer año[15]. La trombosis portal puede incrementar un 30% la mortalidad post trasplante[17], especialmente si es oclusiva o compromete las venas mesentéricas[16].

Tratamiento: No existen grandes trabajos randomizados que exploren el rol de los diversos anticoagulantes disponibles ni su tiempo de duración en esta indicación. En una serie retrospectiva se encontró que sin anticoagulación el 40% alcanzó el resultado común de progresión del trombo, cavernoma, isquemia intestinal, colangiopatía portal o nuevo evento trombótico venoso o arterial[15]; sin embargo, en un metaanálisis se observó una tasa de recanalización espontánea del 39,8%[18].

Otro metaanálisis de 26 estudios mostró una reducción del riesgo de muerte cercana al 60% (9,1 vs 21%; RR: 0,42 IC95: 0,24-0,73); 70% menos extensión del trombo (7,1 vs 24,3%; RR: 0,28 IC95: 0,15-0,52) y una disminución del sangrado mayor cercana al 50% (6,4 vs 11,2%; RR: 0,52 IC95: 0,28-0,97) comparados con no anticoagulación; así como una tasa de recanalización tres veces mayor[15]. En otro metaanálisis de 500 pacientes que comparó HBPM y/o AVK vs no anticoagulación se observó también menor mortalidad en el grupo anticoagulación, con un número necesario a tratar para evitar una muerte de 18,83 (IC95: 18,81-18,85); 12,56 (IC95: 12,52-12,56) y 6,80 (IC95: 6,67-6,93) a 1, 2 y 5 años respectivamente; con una reducción de la mortalidad de cualquier causa en el grupo anticoagulación cercana al 40% (HR subdistribución ajustada 0,59; IC95 0,49-0,70). Respecto de la seguridad la tasa de sangrado global fue similar en ambos grupos (19 vs 15,6%), igual que el sangrado relacionado a hipertensión portal, pero con un incremento del sangrado no relacionado a hipertensión portal (9,7 vs 1,7; p <0,001)[19].

Durante el año 2022 se publicó un metaanálisis con resultados similares a los anteriores, pero que analizaba además anticoagulantes directos (DOAC) versus Warfarina, en el primer grupo habría mejor tasa de recanalización (OR 30,99; IC95% 7,39-129,87, I2=0,0%); menor extensión del trombo (OR 0,08; IC95% 0,01-0,45, I2=0,0%); sin diferencias en sangrado global, mayor y variceal. Los autores concluyeron que serán necesarios más estudios comparando anticoagulantes directos vs AVK para confirmar estos datos[18].

Existe en la actualidad consenso en diferentes guías del rol de la anticoagulación en trombosis portal en pacientes cirróticos (ver tabla 1), con algunas diferencias respecto al impacto de: el tamaño del trombo, la ubicación o la duración y si tiene indicación de trasplante, entre otras[15].

El uso de anticoagulación en trombosis portal crónica es menos claro, y se sugiere valorarlo caso por caso; la progresión del trombo y la historia de compromiso mesentérico con isquemia intestinal sugieren su uso. Un estudio de 80 pacientes (40 con

Tabla 1. Anticoagulación en trombosis portal en pacientes cirróticos en diversas guías de asociaciones científicas (Modificado de Riva)[15]

Guía (año)	Indicación	Inicio	Drogas	Duración
AASLD (2020)	#Trombosis aguda e isquemia intestinal # Sin isquemia ver caso por caso # ramas intrahepáticas o principal <50% sólo si progresa # Si es oclusiva o >50%	Tan pronto como sea posible, no demorar por erradicación de várices o beta bloqueo	#HBPM, AVK, DOAC caso por caso #DOAC datos limitados en cirróticos, precaución con hipertensión portal avanzada	---
ACG (2020)	#Trombosis aguda completa del tronco de la porta #mesentérica #portal que se extiende a mesentérica *Riesgo de sangrado: <50000/mm³ plaquetas o encefalopatía	Posponer si sangrado activo	#Inicio: HBPM o HNF #HNF si falla renal #HBPM si trombocitopenia #Mantenimiento AVK o HBPM #DOAC experiencia limitada	#6 meses para trombosis portal aguda o mesentérica #Continuar luego si está en lista de espera de trasplante hepático
ISTH (2020)	Anticoagulación salvo contraindicación o sangrado activo	Precoz	#Inicio HBPM dosis tratamiento #Mantenimiento AVK o DOAC (ver contraindicación disfunción hepática severa) #Indefinida: reducir dosis HBPM o DOAC	#3-6 meses #Indefinida progresión de trombosis, recurrencia luego de suspensión
AGA (2021)	Trombosis aguda o subaguda no tumoral	----	Sin datos para preferir un anticoagulante	----
Baveno VII (2022)	SI: #Trombosis reciente oclusión parcial >50% o completa del tronco de la porta #Sintomática #Candidato a trasplante Considerar cuando <50% si # progresa 1-3 meses # compromiso mesentérica superior *Caso por caso si <50000/mm³ plaquetas	----	#Inicio HBPM #Mantenimiento HBPM, AVK (dificultades en control por alteración RIN), DOAC (uso con precaución en Child-Pugh B y contraindicados en C)	#6 meses hasta recanalización #Luego mantener si candidato a trasplante y en todos los pacientes valorar riesgo beneficio de uso a largo plazo.

AASLD American Association for the Study of Liver Diseases; ACG American College of Gastroenterology; AGA American Gastroenterological Association; ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis; DOAC direct oral anticoagulant; RIN rango internacional normatizado; HBPM heparina de bajo peso molecular; HNF heparina no fraccionada; AVK antagonista de vitamina K.

rivaroxabán o dabigatrán y 40 sin tratamiento) sólo mostró una tasa de recanalización de 12,8% a 3 meses y 28,2% a 6 meses. En otro trabajo se observó que, aunque la tasa de recanalización en pacientes con cavernoma tratados con Warfarina fue baja (17,4%), hubo menor descompensación hepática (13% vs 34,2%; p: 0,021) respecto al grupo no anticoagulado[15].

El inicio precoz de la anticoagulación incrementa la posibilidad de recanalización. Empezar antes de los 14 días resulta en mayor tasa de recanalización (71% vs 40%, p:0,044); igual que el inicio antes de los 6, entre los 6 y 12 meses y luego del año (76% vs 55% vs 33%; p<0,001)[15].

Durante el tratamiento anticoagulante, es importante prevenir el sangrado variceal, las guías

recomiendan beta bloqueantes no selectivos, carvedilol, propanolol o nadolol, en prevención primaria y ligadura endoscópica con bandas si no se toleran o están contraindicados o en profilaxis secundaria (20). No está claro cuando iniciar la anticoagulación en pacientes con várices gastroesofágicas. La AASLD sugiere no esperar a la erradicación o beta bloqueo completo. En un estudio randomizado de 86 pacientes cirróticos con sangrado variceal agudo con ligadura dentro de las 48 horas, se comparó nadroparina 1mg/kg por el primer mes y luego AVK RIN 2-3 por 5 meses vs no anticoagulación; la erradicación se realizó mensualmente junto a carvedilol, no mostró diferencias en la tasa de resangrado a 5, 14 y 30 días[15].

La duración de la anticoagulación de trombosis portal es de 3 a 6 meses; posteriormente se debe evaluar continuar porque la cirrosis es un factor de riesgo persistente (HR: 7,9; IC95: 1,8-35,9), especialmente si se encuentra en lista de espera de trasplante. La presencia de trombosis es relativamente frecuente al momento de la cirugía (más del 50% se diagnostica en quirófano), complejizando la técnica quirúrgica y reduciendo la sobrevida al año. Luego del trasplante un curso corto de anticoagulación se recomienda y posteriormente se evalúa prolongarla según el tipo de anastomosis realizada y la presencia de estados protrombóticos subyacentes[15].

Rol de los anticoagulantes en prevención de trombosis portal: en el año 2012 se publicó un trabajo randomizado con enoxaparina 40 mg por día durante 48 semanas, en pacientes con Child-Pugh clases B7-C10. Se observó menor frecuencia de trombosis a 48 y 96 semanas, persistiendo la diferencia significativa durante todo el seguimiento. Además, tuvieron menor descompensación hepática (11,7% vs 59,4%; P < ,0001) y mayor sobrevida[21]. Otro trabajo randomizó rivaroxabán vs placebo en pacientes con Child-Pugh 7-10; y aunque no logró incorporar el número necesario de individuos, se observó una tendencia a menor descompensación. Aunque el nivel de evidencia no es robusto a la fecha parecería que los anticoagulantes tienen un rol en el tratamiento de la cirrosis aún sin trombosis, nuevos estudios serán necesarios para incluirlos en las guías de tratamiento[22].

Aspectos a considerar al elegir un anticoagulante:

Heparina de bajo peso molecular (HBPM): inicio precoz, versatilidad de dosis en caso de trombocitopenia (se puede utilizar dosis intermedia o profilaxis entre 25-50.000/mm^3) o falla renal, se recomienda no ajustar por antixa (por el valor menor resultante del descenso de antitrombina en cirrosis) y se ha explorado su uso tanto en la dosis terapéutica cada 12 horas y una vez por día (enoxaparina 1mg/kg cada 12 o 1,5 mg/día) sin diferencias en resultados y seguridad, aunque con un pequeño número de pacientes[15].

Heparina no fraccionada (HNF): preferida en caso de clearence de creatinina < a 30 ml/min o procedimientos invasivos próximos; tener en cuenta las dificultades de su control si el APTT se encuentra prolongado o por su mayor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina[15].

Antagonistas de vitamina K (AVK): dificultades en el control de RIN, por estar prolongado espontáneamente.

DOAC: contraindicados si el Child-Pugh es C y en caso del rivaroxabán también si es B; en la práctica se ha reportado el uso de dosis menores. Se vio en un metaanálisis de más de 10.000 pacientes con enfermedad hepática, que recibieron DOAC por indicaciones diversas, que la incidencia de internación por sangrado mayor fue 30% menor que con AVK (HR: 0,69; IC95: 0,58-0,82). Si se analiza el sangrado mayor de manera comparativa entre diferentes DOAC, en el grupo con rivaroxabán es 60% más frecuente que con apixabán (HR: 1,59; IC95: 1,18-2,14)[15].

Uso de trombolíticos: su uso se ha reportado en casos (N:56) de trombosis aguda y sintomática, con una respuesta no menor a pacientes no cirróticos, especialmente cuando se utilizan antes de los 14 días del diagnóstico, de forma local y en relación al trasplante hepático; y un riesgo de sangrado mayor en un metaanálisis (8%). Podría ser una opción, en pacientes sin respuesta a la anticoagulación[23].

B. Enfermedad tromboembólica venosa (ETV):

La prevalencia es variable en las series y existe acuerdo que está incrementada cerca del doble (HR ajustado 1,7-2), especialmente en menores de 45 años y con incremento a mayor severidad de la enfermedad hepática[5] La incidencia reportada varía entre 0,33 y 6,32% en los diversos trabajos. En una serie danesa se reportó un incremento de la mortalidad a 30 días, en pacientes cirróticos con trombosis venosa profunda (TVP) y embolia de pulmón (TEP) respecto de pacientes no cirróticos, 7% vs 3% y 35% vs16% respectivamente. Pacientes cirróticos hospitalizados

que presentan ETV tienen el doble de mortalidad (OR 2,16, IC95%1,96- 2,38)[24].

Un metaanálisis (N: 19.157.018 con ETV: 152.049), recientemente publicado coincidió con la duplicación del riesgo de trombosis durante la internación (RR 2,11, IC95% 1,35- 3,31), estimando que cada 1000 pacientes por año con enfermedad crónica hepática internados, 10 presentan ETV y 11 ya tienen diagnóstico[24].

A pesar de la coincidencia respecto del aumento en la frecuencia y el impacto en la morbimortalidad, no existe concordancia respecto del rol de la profilaxis en la reducción de ETV. En el metaanálisis previamente mencionado los pacientes sin profilaxis farmacológica duplicaron su riesgo de ETV (RR 2,78, IC95% 1,11-6,98); aunque los autores aclaran que la estrategia de análisis no estuvo enfocada en el rol de la profilaxis farmacológica[24].

En otro metaanálisis que incluyó 11 estudios (N:6117) que reportan la incidencia de ETV en pacientes cirróticos hospitalizados con y sin profilaxis farmacológica, no hubo diferencia en la incidencia y el riesgo fue comparable (OR: 1,11 IC95% 0,76-1,62; I2: 0%), de manera similar el riesgo de sangrado no fue diferente (OR: 0,68 IC95% 0,30-1,52; I2: 89%)[25].

Diversas sociedades científicas (ISTH, Consenso de Baveno VII, EALS y AGA) han recomendado evaluar el uso de profilaxis farmacológica, caso por caso, en pacientes cirróticos hospitalizados sin sangrado activo ni plaquetopenia severa. A pesar de esto, diversos reportes muestran escaso uso de profilaxis en estos pacientes; en uno, el 76% de los pacientes hospitalizados no recibían profilaxis farmacológica ni mecánica y, en otro, sólo el 26,8% profilaxis farmacológica[24].

No existe acuerdo respecto de la suficiente validación de los scores de riesgo de ETV (Padua e IMPROVE) en este grupo de pacientes[5,25]. En un trabajo se estratificó los pacientes cirróticos hospitalizados entre bajo (<4) y alto riesgo (≥4) según el score de Padua; hallando una mayor incidencia en el grupo de alto riesgo (22 vs 2%, OR:12 IC95: 2,8-57,4) pero sin diferencia en el grupo de alto riesgo con y sin profilaxis. Otro autor reportó en pacientes cirróticos con un score de sangrado IMPROVE ≥7 mayor incidencia de sangrado, sugiriendo que podría ser útil para descartar la profilaxis farmacológica al ingreso[25].

La mayoría de los estudios que valoran el uso de profilaxis son retrospectivos y de tamaño pequeño; se requerirán nuevos estudios que valoren el uso de scores y las diversas medidas de profilaxis en cirrosis durante la internación para guiar su uso.

Tratamiento de ETV: aunque basado en estudios retrospectivos, existe acuerdo respecto de la seguridad y efectividad en prevenir retrombosis de HBPM, AVK y DOAC. La EASL y la ISTH coinciden en sugerir el uso de HBPM, AVK o DOAC en pacientes Child-Pugh A y preferir HBPM en Child-Pugh B y C; salvo con falla renal, pues la primera sugiere HNF y la segunda HBPM[5]. Existen datos limitados respecto del uso de DOAC, aunque parecen ser comparables a los anticoagulantes tradicionales respecto al riesgo de retrombosis y resolución del trombo; y similares o tal vez menor riesgo de sangrado. Se debe tener en cuenta que los DOAC están contraindicados en Child-Pugh C, pueden considerarse en Child-Pugh A y es controvertido el uso en Child-Pugh B, la FDA no recomienda el uso de rivaroxabán y edoxabán en estos casos, aunque podría ser razonable el uso de otro DOAC valorando al paciente individualmente[26].

C. Trombosis arterial:

Se ha reportado mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (ACV) en pacientes cirróticos y mayor riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes con cirrosis descompensada; en ambos casos con incremento de la mortalidad[5].

Estudios recientes han identificado a la cirrosis como un factor de riesgo para fibrilación auricular (FA). El 16,4% de los pacientes con cirrosis tienen arritmia y de estos cerca del 70% son FA. La función hepática alterada está incluida dentro del score de riesgo de sangrado, has-bled, así mismo se reportan bajas tasas de anticoagulación (9,6-28,1%) Sin embargo, estudios observacionales, sugieren que los beneficios de la anticoagulación superan los riesgos en este grupo de pacientes[27]. Los pacientes cirróticos fueron excluidos de los grandes ensayos randomizados que valoraron la eficacia y seguridad de los DOAC vs AVK. Un metaanálisis reciente de estudios retrospectivos mostró un riesgo similar de ACV o embolia sistémica (P: 0,12) y mortalidad (P: 0,69); con menor riesgo de sangrado mayor (HR: 0,61 IC95 0,5-0,75), sangrado en el sistema nervioso central (HR: 0,55 IC95 0,31-0,98) e incluso sangrado gastrointestinal mayor (HR: 0,66 IC95 0,51-0,85) en el grupo DOAC vs AVK. Los autores compararon

apixabán vs rivaroxabán, no encontrando diferencias en ACV y mortalidad, aunque si mayor sangrado en el grupo de rivaroxabán. Aunque los datos no son suficientes para realizar una recomendación entre DOAC, como grupo parecen ser una opción en pacientes con FA y cirrosis, teniendo las precauciones ya descriptas según el Child-Pugh[27].

Riesgo de sangrado en pacientes cirróticos bajo tratamiento con DOAC

En un metaanálisis de 29 estudios con diversos motivos de anticoagulación (N:2469), la incidencia acumulada de sangrado fue 13% (IC95: 9-17% I2: 85% p<0,01); de sangrado mayor 6% (IC95: 4-8% I2: 52% p<0,01), 8% gastrointestinal (IC95: 5-11% I2: 67% p<0,01). Los DOAC tuvieron menor incidencia de sangrado (OR 0,71 IC95 0,52-0,98 I2 38% p:0,06), menor sangrado mayor (OR 0,55 IC95 0,37-0,83 I2 0% p:0,7) y similar sangrado fatal, en SNC y gastrointestinal. Se observó en los subgrupos de edad mayor a 60 años, más de 180 días de tratamiento y estadío avanzado de la hepatopatía (Child-Pugh C) mayor riesgo de sangrado[28].

3. Sangrado y Cirrosis

La frecuencia de sangrado en pacientes cirróticos se encuentra incrementada, especialmente relacionada a hipertensión portal y sangrado variceal, y durante episodios de descompensación, como se puede apreciar en el apartado de fisiopatología. En una serie retrospectiva de 623 pacientes ingresados en terapia intensiva se reportó 13% de sangrado luego de 48 horas del ingreso, y sólo 1,6% desarrollo sangrado mayor luego de un procedimiento[2]. El sangrado variceal agudo es responsable del 70% de los sangrados digestivos altos en pacientes con hipertensión portal, presentan una mortalidad de 15 a 20% a 6 semanas y hasta el 15% es refractario al tratamiento o resangra a corto plazo[20].

Aunque francamente menos frecuente, el sangrado por falla de la hemostasia puede ocurrir, y presenta las siguientes manifestaciones: epistaxis, gingivorragia, metrorragia, equimosis y púrpura, y sangrado prolongado luego de venopuntura o colocación de catéteres. Generalmente se resuelve con medidas locales y raramente requiere un hemoderivado[8].

A. Riesgo de sangrado peri procedimientos invasivos:

El riesgo de sangrado durante el procedimiento depende de características del paciente como enfermedades preexistentes, severidad de la cirrosis, medicación concomitante (antiplaquetarios, anticoagulantes), coexistencia de infección o falla renal, etc.[9]. La historia de sangrado, aunque útil en otros escenarios, es de escaso valor debido a que en pacientes cirróticos suele asociarse a hipertensión portal[9]. El coagulograma/RIN no permite predecir riesgo de sangrado salvo que el paciente este recibiendo AVK[9].

También se relaciona al tipo de procedimiento a realizar. Se considera de bajo riesgo de sangrado cuando la tasa de sangrado mayor es <1,5% y de alto riesgo cuando es >1,5%, potencialmente no es controlable o presenta una consecuencia severa[2]. Las Guías de recomendación clínica de diversas sociedades utilizan esta clasificación, aunque no siempre coinciden respecto al riesgo de algunos procedimientos. (Ver tabla 2) Por ejemplo, la AASLD considera la biopsia transyugular y percutánea de alto riesgo y la EASL de bajo riesgo; una cohorte reciente de 302 pacientes avaló a la asociación europea al mostrar una tasa de sangrado mayor de 0,6%[2].

La utilidad del dosaje de fibrinógeno y recuento de plaquetas no es clara; diversas guías sugieren conductas diferentes respecto a estos parámetros (ver tabla 3). En general procedimientos de bajo riesgo se pueden realizar independientemente del recuento de plaquetas y aquellos de alto riesgo o sobre todo de muy alto riesgo se sugiere valorar la corrección caso por caso[8].

B. Rol de las pruebas viscoelásticas en pacientes cirróticos

Un metaanálisis de 5 estudios randomizados que compararon tromboelastografía (TEG) vs laboratorio habitual, durante trasplante hepático (N:1), sangrado (1 variceal y el otro no) y procedimientos invasivos (N:2), mostró una reducción de la transfusión de plaquetas del 80% (RR: 0,17 IC95: 0,03-0,9); una tendencia no significativa a menor uso de plasma; menor uso de hemoderivados (RR: 0,24 IC95 0,15-0,38) y crioprecipitados (RR:0,64 IC95 0,51-0,79) y menor mortalidad a 7 días (RR: 0,52 IC95 0,30-0,90) en el grupo TEG respecto del control[29].

Protocolos de resucitación postsangrado guiados por pruebas viscoelásticas reducen el uso de hemoderivados sin incrementar las complicaciones, en el contexto de trasplante hepático y en procedimientos

Tabla 2: Procedimientos según su riesgo de sangrado de la ISTH (adaptado de Roberts)[9]

	Bajo riesgo (<1,5%)	**Alto riesgo (>1,5%)**
Endoscopia	Procedimiento diagnóstico Ligadura de várices Ecocardiograma transesofágico	Broncoscopia+ biopsia, Colonoscopia+ polipectomía Colangiografía retrógrada endoscópica con esfinterectomía
Percutáneo	Paracentesis (0,2-0,4%)[8] Toracocentesis (0,2-0,4%)[8]	Biopsia hepática percutánea Drenaje tunelizado ascítico o pleural Cirugía craneal o espinal*
Vascular	Catéter venoso central (< 0,2%) [8] o periférico Biopsia transyugular	Shunt portosistémico intrahepático transyugular Quimio embolización arterial
Otros	Procedimientos dentales como exodoncia Biopsia cutánea	Procedimientos intraoculares*

*procedimientos de muy alto riesgo

Tabla 3: Comparación entre guías de recomendación para corregir la hemostasia antes de procedimientos de alto riesgo de diversas sociedades científicas (Adaptado de Roberts)[2].

	BSIR 2022	**EASL 2022**	**ISTH 2021**	**AGA 2021**	**AASLD 2020**	**SIR 2019**
TP/RIN	No corregir	No corregir	No evaluar	No corregir	No corregir	rin>2,5*
Plaquetas	Ver si <50.000/mm^3	Ver si <50.000/mm^3	No corregir#	No corregir	No corregir	>30.000/mm^3
Fibrinógeno	Ver si <1,2 gr/l	Desanima corrección	No evaluar	No hay recomendación	No corregir	>1 gr/l

AASLD American Association for the Study of Liver Diseases; AGA American Gastroenterological Association; ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis; EASL European Association for the Study of Liver Diseases; BSIR British Society of Interventional Radiology; SIR Society of Interventional Radiology. *Dar vitamina K, no plasma fresco congelado o concentrado de complejo protrombínico.# Considerar si el procedimiento es de muy alto riesgo de sangrado

no quirúrgicos; aunque aún están pendientes grandes estudios randomizados que confirmen estos resultados.

C. Riesgos y beneficios de la corrección de la hemostasia en diferentes escenarios.

Plasma fresco congelado (PFC): como ya se ha discutido, la alteración del coagulograma típica de la cirrosis, no predice sangrado, además el uso de 10-20 ml/kg no mejora el RIN, pero expone al paciente a los riesgos transfusionales habituales y a un incremento de la presión portal, incrementando el riesgo de sangrado variceal[2]. Cada 100 ml de volumen de sangre expandido en poco tiempo se aumenta la presión en 1,03 mmHg; para alcanzar un RIN de 1,5 partiendo de 2 a 4, el volumen de PFC requerido aumentará la presión portal de 15,5 a 25,8 mmHg, respectivamente[6]. Datos retrospectivos de un estudio multicéntrico mostró que el uso de PFC en sangrado variceal incrementó la tasa de resangrado a 5 días y la mortalidad[9].Todas las guías de tratamiento coinciden en desalentar su uso[2].

Vitamina K: aunque su déficit puede prolongar el RIN, raramente ocurre en pacientes cirróticos compensados, se puede valorar su uso en pacientes internados con causas de déficit asociada como colestasis, tratamiento antibiótico prolongado de amplio espectro o malnutrición severa. La ausencia de respuesta a las 12-24 horas de una dosis de 10 mg, no justifica su repetición. Su uso generalizado en pacientes cirróticos sin causa asociada de déficit no está indicado[9].

Crioprecipitados y fibrinógeno: no existen trabajos que avalen su uso, aunque hay reportes del incremento en relación al uso de pruebas viscoelásticas durante el trasplante hepático. No está claro que dosajes bajos de fibrinógeno incrementen el riesgo de sangrado, ni tampoco que su corrección mejore la

tasa de sangrado o la sobrevida[2].

Concentrado de complejo protrombínico: a diferencia del PFC que no suele aumentar la generación de trombina en plasma de pacientes cirróticos, los CCP aumentan la generación de trombina, aún más que el plasma de controles normales, sugiriendo que en caso de utilizarlos se debe disminuir la dosis por el mayor riesgo de trombosis[4]. Además por su menor volumen, no incrementan el volumen plasmático y la presión portal. Sin embargo, no existen estudios que avalen su indicación, aunque se han utilizado en protocolos de manejo del sangrado guiados por pruebas viscoelásticas en caso de sangrado difuso en trasplante[4]. Hay dos reportes que sugieren que su uso puede desencadenar una CID[2], pero uno de ellos no contenía los inhibidores vitamina k dependientes[4]. La frecuencia de complicaciones trombóticas con su uso en pacientes cirróticos es variable, 3-6%, se debe tener presente que la mayoría de los reportes utilizaron dosis guiadas por el RIN según el protocolo de reversión de AVK[4]. Las guías actuales de manejo no recomiendan su uso[2].

Factor VII recombinante activado: se evalúo su uso en dos estudios randomizados en trasplante hepático y sangrado variceal sin resultados favorables en controlar el sangrado[9].

Acido tranexámico: existen datos diversos en diferentes escenarios. En HALT-IT, un gran estudio randomizado de más de 12.000 pacientes, se comparó vs placebo en sangrado digestivo, (cerca del 90% era alto, 45% con sospecha de origen variceal y 40% antecedente de hepatopatía) no encontrando diferencias en mortalidad ni resangrado, pero si un incremento del riesgo de ETV (RR 2,11, IC95 1,24–3,59) y en el análisis de subgrupo fue mayor el riesgo en pacientes con sospecha de sangrado variceal o hepatopatía (RR 7,26, IC95 1,65–31,90) que en otras causas de sangrado (RR 1,38, IC95 0,82–2,32; p=0,035 para heterogeneidad)[30]. Un metaanálisis evaluó el uso preoperatorio de tranexámico en cirugía hepática (5 estudios randomizados en trasplante y 1 en resección) con 429 pacientes. Mostró una reducción del uso de transfusiones de sangre (OR: 0,09 IC95 0,01-0,72; con moderada heterogeneidad I2: 49%), sin diferencias en ETV (OR: 2,22 IC95 0,47-10,43) ni en mortalidad (OR: 0,60 IC95 0,13-2,76). Aunque con limitaciones debido al pequeño tamaño de los estudios, su antigüedad (el más reciente es de 2008), dosificación y seguimiento variable, los autores concluyeron que el uso de ácido tranexámico preoperatorio en cirugía hepática electiva reduce el uso de transfusiones de manera segura y la necesidad de estudios actuales de mayor tamaño para confirmar sus hallazgos[31]. No existen estudios para prevenir sangrado peri procedimientos, aunque se sugiere como medida de rescate en algunos escenarios[9].

Transfusión de plaquetas: aunque no existe evidencia clara que recuentos bajos de plaquetas se asocien a mayor riesgo de sangrado durante procedimientos, ni tampoco el rol de las transfusiones para lograr mejorar el recuento y eventualmente el sangrado, su uso ha sido un estándar de tratamiento. En un trabajo prospectivo de 363 pacientes cirróticos y 852 procedimientos, las transfusiones de plaquetas no incrementaron los recuentos y aún así tuvo baja frecuencia de sangrado post procedimiento[9]. En un metaanálisis de 4 estudios (2 prospectivos y 2 retrospectivos) y 4944 pacientes que se realizaron procedimientos de bajo riesgo de sangrado; no hubo diferencias en la incidencia de sangrado entre aquellos con más o menos 50.000/mm^3 plaquetas (1,97 vs 3,01%)[32]. Como se ha mencionado recuentos menores a 30.000/mm^3 son infrecuentes y se sugiere descartar o tratar otras causas: trombocitopenia inmune especialmente si la causa de la cirrosis es hepatitis B, C o autoinmune, discontinuar drogas que producen trombocitopenia, reducir la hipertensión portal (por ej. embolización de la arteria esplénica o shunts portosistémico intrahepático transyugular) y tratar deficiencias de vitaminas[9].

Agonistas plaquetarios: se evaluó eltrombopag (estudio finalizado precozmente por trombosis de vena porta, aunque sin screening previo), lusutrombopag (3 mg/día por 7 días) y avatrombopag (40 mg/día o 60 mg/día por 5 días si 40-49000/mm^3 o <40.000/mm^3 plaquetas, respectivamente) en ensayos randomizados vs control para pacientes cirróticos que requiere procedimientos invasivos (la mayoría de bajo riesgo de sangrado)[2]. De manera similar a otros metaanálisis, Lindquist y col. mostraron una mejora en el recuento plaquetario (RR 4,79 IC95 3,88-5,9; NNT 1,8), una reducción en la transfusión de plaquetas (RR 0,35 IC95 0,30-0,40; NNT 2,2) y en las complicaciones de sangrado (RR 0,65 IC95 0,50-0,86; NNT 24,7), aunque la mayoría eran de significado cuestionable y no vinculadas al procedimiento (anemia de causa no clara, epistaxis, equimosis y

petequias); sin embargo no encontraron un incremento del riesgo de ETV (RR 1,25 IC95 0,6-2,9) [33]. La importancia de estos resultados no es clara debido a que el recuento plaquetario como objetivo es cuestionado, y la mayoría de los procedimientos eran de bajo riesgo de sangrado[2]. Está pendiente definir si tienen un rol para corregir la trombocitopenia antes de procedimientos de muy alto riesgo de sangrado y plaquetopenia severa como sugieren algunos autores[9].

Conclusiones

La mejor comprensión de la alteración de la hemostasia típica de la enfermedad hepática terminal, ha permitido en estas últimas décadas, valorar las verdaderas causas del sangrado, comprender el escaso rol que tienen las pruebas clásicas del laboratorio para predecirlo, entender como las transfusiones necesarias para intentar corregir estas pruebas no sólo no mejoran el riesgo de sangrado sino potencialmente lo aumentan y aceptar que a pesar de la alteración del coagulograma clásico y la plaquetopenia, los pacientes presentan más trombosis y necesitan realizar tratamientos anticoagulantes, sin por ese motivo tener más riesgo de sangrado.

Conflictos de interés: la aurora declara haber recibido honorarios por parte de Amgen por concepto de conferencias y por parte de Amgen y Sanofi por concepto de asesorías.

Bibliografía

1. Azer, A; Kong, K; Basta, D y col. Evaluation of coagulopathy in cirrhotic patients: A scoping review of the utility of viscoelastic testing. 2024, The American Journal of Surgery, Vol. 227, págs. 34-47.
2. Roberts, L. How to manage hemostasis in patients with liver disease during interventions. 2023, Hematology- ASH Education Program, págs. 274-280.
3. Tripodi, A; Mannuccio Mannucci, P.The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. 2011, nejm, Vol. 365, págs. 147-156.
4. van Dievoet, M; Stephenne, X; Rousseaux, M y col. The use of prothrombin complex concentrate in chronic liver disease: A review of the literature. 2023, Transfusion Medicine, Vol. 33, págs. 205-212.
5. Rautou P, Caldwell S, Villa E. Bleeding and Thrombotic Complications in Patients With Cirrhosis: A State-of-the-Art Appraisal. 2023, Clin Gastroenterol Hepatol, Vol. 8, págs. 2110-2123.
6. Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool.. 35, 2015, World J Gastroenterol. , Vol. 21, págs. 10062–10071.
7. Zanetto A, Northup P, Roberts L y col. Haemostasis in cirrhosis: Understanding destabilising factors during acute decompensation. 2023, Journal of Hepatology, Vol. 78, págs. 1037–1047.
8. van den Boom B, Lisman T. Pathophysiology and management of bleeding and thrombosis. 2022, Int J Lab Hematol. 44 Suppl 1:79-88.
9. Roberts L, Lisman T, Stanworth S y col. Periprocedural management of abnormal coagulation parameters and thrombocytopenia in patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH. 2022, J Thromb Haemost, Vol. 20, págs. 39-47.
10. Zanetto A, Campello E, Senzolo M y col. The evolving knowledge on primary hemostasis in patients with cirrhosis: A comprehensive review.. 2024, Hepatology, Vol. 79, págs. 460-481.
11. Lisman T, Porte R. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. 2017, Res Pract Thromb Haemost, Vol. 1, págs. 150–161.
12. Nicoară-Farcău O, Soy G, Magaz M y col. New Insights into the Pathogenesis, Risk Factors, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients with Cirrhosis .. 6, 2020, Semin Thromb Hemost, Vol. 46, págs. 673-681.
13. Ak C, Adali G, Sayar S y col. Portal vein thrombosis risk factors in liver transplant candidates. 3, 2022, Hepatology Forum, Vol. 3, págs. 88–92.
14. Zhang Y, Xu B, Wang X y col. Prevalence and Clinical Significance of Portal Vein Thrombosis in Patients with Cirrhosis and Acute Decompensation. 11, 2020, Clinical Gastroenterology and Hepatology, Vol. 18, págs. 2564-2572.
15. Riva N, Ageno W. How to manage splanchnic vein thrombosis in patients with liver disease. 2023, Hematology ASH Education Program, págs. 281-287.
16. Zanetto A, Garcia-Tsao G. Some Answers and More Questions About Portal Vein Thrombosis in Patients With Decompensated Cirrhosis October ; 18(11): . doi:10.1016/j.cgh.2020.04.004.. 11, 2020, Clin Gastroenterol Hepatol, Vol. 18, págs. 2432–2434.
17. Stowe McMurry H, Jou J, Shatzel J. The hemostatic and thrombotic complications of liver disease . 2021, Eur J Haematol, Vol. 107, págs. 383–392.
18. Zhang Z, Zhao Y, Han B y col. The Efficacy and Safety of Anticoagulants in the Treatment of Cirrhotic Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022, Clinical and Applied, Vol. 28, págs. 1-10.
19. Antonio Guerrero L, Piscaglia F, Basilli S y col. Anticoagulation improves survival in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: The IMPORTAL competing-risk meta-analysis.. 2023, Journal of hepatology, Vol. 79, págs. 69-78.
20. Vashishtha C, Sarin S. Bleeding Complications of Portal Hypertension. 2024, Clin Liver Dis, Vol. 28, págs. 483-501.
21. Villa E, Cammà C, Marietta M y col. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. 5, 2012, Gastroenterology, Vol. 143, págs. 1253-1260.

22. Senzolo, M y Garcia-Pagan J. A major research gap: The use of anticoagulants in cirrhosis. 2023, Journal of Hepatology, Vol. 79, págs. 1566-1570.

23. Gao F, Wang L, Pan J y col. Efficacy and safety of thrombolytic therapy for portal venous system thrombosis: A systematic review and meta-analysis. 2023, J Intern Med, Vol. 293, págs. 212-227.

24. Subhani M, Sheth A, Ahmed J y col. Incidence and prevalence of venous thromboembolism in chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis. 2022, Thrombosis Research, Vol. 215, págs. 19-29.

25. Giri S, Singh A, Varghese J, Ingawale S y Roy A. Outcome of pharmacological thromboprophylaxis in hospitalized patients with cirrhosis-a sytematic review and meta-analysis. 6, 2023, European Journal of Gastroenterology & Hepatology, Vol. 35, págs. 674-681.

26. Afzal A y Schaefer J. Direct oral anticoagulants to treat deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with cirrhosis: are we there yet? 2023, Hematology-ASH Education Program, págs. 289-293.

27. Hu T, Li Y, Han W y col. Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K antagonists in Cirrhotic Patients with Atrial Fibrillation: Update of Sytematic Review and Meta-Analysis. 2023, American Journal of Cardiovascular Drugs, Vol. 23, págs. 683-694.

28. Li Z, Xu W, Wang L y col. Risk of Bleeding in Liver Cirrhosis Receiving Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. 2023, Thromb Haemost, Vol. 123, págs. 1072-1088.

29. Hartmann J, Dias J, Pivalizza E y Garcia-Tsao G. Thromboelastography-Guided Therapy Enhances Patient Blood Management in Cirrhotic Patients: A Meta-analysis Based on Randomized Controlled Trials. 2023, Semin Thromb Hemost, Vol. 49, págs. 162-172.

30. Collaborators, The HALT-IT Trial. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. 2020, Lancet , Vol. 395, págs. 1927-1936.

31. Koh A, Adiamah A, Gomez D y Sanyal S. Safety and Efficacy of Tranexamic Acid to Minimise Perioperative Bleeding in Hepatic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022, World J Surg, Vol. 46, págs. 441-449.

32. Loffredo L, Maggio E, Vestri A y col. Effect of severe thrombocytopenia on bleeding in chronic liver disease after low risk surgical procedures: a metaanalysis. 2024, HPB, Vol. 26, págs. 726-728.

33. Lindquist I, Olson S, Li A y col. The efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with chronic liver disease undergoing elective procedures: a systematic review and meta-analysis.. 1, 2022, Platelets, Vol. 33, págs. 66-72

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Microbiota y prevención de enfermedades crónicas: presente y futuro del enfoque diagnóstico y terapéutico

Microbiota and prevention of chronic diseases: present and future diagnostic and therapeutic approach.

Martin Vazquez.

Director cientifico, Heritas, Rosario, Santa Fe; Argentina. Investigador CONICET

Martin.vazquez@heritas.com.ar

SIMPOSIO J
-
MÁS ALLÁ DE LOS FACTORES CLÁSICOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 179-183
Octubre 2024

Palabras claves: Inflamación crónica, disbiosis, nutrición inteligente.

Keywords: Chronic inflammation, disbiosis, smart nutrition.

Introducción al problema

La mayoría de las personas luchan por mantener unos hábitos saludables en las modernas sociedades occidentalizadas. El estrés, el sueño interrumpido, el consumo frecuente de alimentos ultraprocesados, el sedentarismo y la falta de un mínimo de ejercicio son muy comunes en las sociedades modernas. También hay una alarmante falta de interacción con la biodiversidad, especialmente en las grandes ciudades. Todo ello nos ha colocado en una situación de constante inflamación crónica de bajo grado, una pandemia silenciosa que no ha dejado de crecer con el paso de los años[1].

¿Qué es la inflamación crónica de bajo grado y por qué debería preocuparme?

La inflamación desempeña un papel fundamental en la preservación de la homeostasis fisiológica de un organismo y se inicia cuando se presentan agentes patógenos, bacterias, virus, etc. La inflamación se inicia primero a nivel celular, inflamación de bajo grado, y a partir de ahí puede expandirse a una inflamación que implique a diferentes cascadas inflamatorias y órganos causando una inflamación sistémica. La inflamación desempeña un papel fundamental en la homeostasis del organismo y lo protege de enfermedades y dolencias. Por otro lado, la inflamación prolongada o crónica libera citoquinas proinflamatorias y puede exponer al organismo a condiciones desfavorables que, al final, se convierten en enfermedades crónicas[1].

Tales enfermedades son, por ejemplo, la arteriopatía coronaria, la obesidad, la diabetes de tipo II, la enfermedad inflamatoria intestinal, la depresión, las enfermedades neurodegenerativas, etc.

Una inflamación crónica prolongada puede ser desencadenada por factores estresantes en el organismo, sueño interrumpido, exposición constante a alérgenos, sustancias químicas en alimentos ultraprocesados, patógenos y una biodiversidad desequilibrada

en su microbioma intestinal.
El cuerpo humano contiene varias barreras para mantener la homeostasis, como la barrera hematoencefálica, la barrera hematoencefálica, la barrera hemato-retiniana, etc. La inflamación de bajo grado puede causar daños en estas barreras provocando enfermedades inflamatorias en diferentes órganos y, a su vez, enfermedades crónicas.
El problema es que la inflamación de bajo grado es silenciosa durante varios años hasta que estalla en un estado visible.
Aproximadamente, el 40% de la población americana se encuentra en un estado prediabético debido a la inflamación de bajo grado con altas probabilidades de desarrollar diabetes si no cambian sus hábitos.
Para agravar el problema, tu propia genética y tu microbioma intestinal podrían tener predisposiciones que agraven los problemas de inflamación de bajo grado y, lo más probable, es que no seas consciente de la situación. Una predisposición puede prevenirse cambiando los hábitos. La información es poder.

El microbioma humano
Los animales albergan complejas comunidades de microorganismos intestinales que muestran especificidades en su composición y función, y que coevolucionan con sus huéspedes pluricelulares en función de su dieta habitual y estilo de vida. En el intestino humano, la comunidad residente de microorganismos cuenta con unas 2.000 especies bacterianas y podría superar en número al recuento de células humanas y al número de genes humanos codificantes. De ahí la importancia del microbioma intestinal para las funciones fisiológicas humanas y que muchos lo consideren un nuevo órgano.
El microbioma intestinal desempeña un papel destacado en la absorción de nutrientes, la síntesis de vitaminas, la obtención de energía, la modulación inflamatoria y la respuesta inmunitaria del huésped, entre otras funciones. Factores importantes como la edad, la vía de parto, el uso de antibióticos y la dieta pueden moldear la microbiota intestinal y son incluso más importantes que la genética del huésped a la hora de hacerlo.
Los microbiomas intestinales influyen en el sueño, el ejercicio, la digestión de nutrientes, la producción de energía, el eje intestino-cerebro, la modulación del sistema inmunitario y, a su vez, la inflamación. Por lo tanto, no es de extrañar su implicación en varias enfermedades crónicas humanas, ansiedad/depresión y enfermedades neurodegenerativas cuando el microbioma se ve alterado de su estado de homeostasis.

¿Podemos cambiar de rumbo de un microbioma en disbiosis y re-ordenar su estado de homeostasis?
Para acercarnos a una aproximacion de esta pregunta, debemos respondernos otras tres preguntas previas.

Primera Preguntra: para saber si podemos cambiar el rumbo… ¿Contra qué comparamos microbiomas?
Una de las preguntas más frecuentes es si podemos cambiar de rumbo una vez que el microbioma está alterado o en estado de disbiosis.
La respuesta corta es sí, pero profundicemos en más detalles
Para entender si podemos cambiar de rumbo, primero tenemos que responder ¿contra qué nos estamos comparando?

Desarrollo de una base de datos de alta calidad para las pruebas del microbioma intestinal
Como ya se ha mencionado, la dieta y el entorno predominan sobre la genética del huésped a la hora de configurar el microbioma intestinal humano. En consecuencia, debe construirse un conjunto de datos de referencia para un análisis de ajuste fino de cada región geográfica y/o estilo de vida diferentes.
Con ese objetivo en mente, publicamos un estudio piloto de 20 voluntarios sanos de la ciudad de Rosario en Argentina en 2016. Los resultados obtenidos mostraron que las microbiotas argentinas eran diferentes de las microbiotas de HMP (EEUU) en la composición de la comunidad. Este estudio piloto refuerza la importancia de analizar una cohorte adulta para definir un conjunto de datos de referencia para el análisis del microbioma en diferentes poblaciones.
A continuación, informamos de la construcción de un conjunto de datos de referencia robusto de individuos sanos para zonas urbanas y rurales circundantes de la población argentina[2].
El objetivo era reclutar 200 voluntarios de control para su muestreo como conjunto de datos de referencia para los análisis del microbioma intestinal. Se reclutaron voluntarios de cuatro zonas rurales y ciudades urbanas diferentes de Argentina, como se indica a continuación:

City	Population	localization	Area
Rosario	1,240,000	32.9587° S, 60.6930° W	180 Km2
Rafaela	106,000	31.2526° S, 61.4916° W	156 Km2
Paraná	248,000	31.7413° S, 60.5115° W	137 Km2
Venado Tuerto	76,000	33.7456° S, 61.9690° W	47 km2

El reclutamiento de voluntarios de control se llevó a cabo como un proyecto abierto de ciencia ciudadana con difusión en los medios de comunicación públicos y las redes sociales. El proyecto estuvo abierto durante un año. Se instruyó a los voluntarios sobre el proyecto y se les dirigió a cualquiera de los cuatro laboratorios clínicos de las distintas ciudades participantes en el proyecto para la toma de muestras y la firma del acuerdo de consentimiento informado.

Se seleccionó a 200 voluntarios durante el periodo en que el proyecto estuvo abierto. Varias personas fueron descartadas en la fase de selección por no cumplir los estrictos criterios de inclusión/exclusión. El proyecto terminó con 172 voluntarios para proceder a análisis bioquímicos y del metaboloma a partir de muestras de sangre y orina, y análisis del microbioma a partir de muestras de heces. Esto representa un total de 516 muestras biológicas para procesar en el laboratorio.

Se recopilaron metadatos epidemiológicos y contextuales de cada voluntario mediante un cuestionario de información general, dieta, historial clínico, historial gestacional e historial de medicación.

148 voluntarios pasaron todos los controles de screening de inclusion, incluyendo analisis bioquimicos completos y metabolomica de plasma y orina. Las muestras de heces fueron procesadas para extraer ADN metagenómico y secuenciadas en Equipos Illumina.

Las secuencias se agruparon en unidades taxonómicas operativas (OTU) con un nivel de similitud del 97% mediante una estrategia de referencia abierta implementada en Quantitative Insights into Microbial Ecology (QIIME; v1.91). Los procedimientos se describen en la sección de materiales y métodos.

Se observó una correlación muy buena entre las réplicas. Se agruparon y se utilizó el valor medio para el conjunto de datos final.

Definimos los valores del intervalo de referencia utilizando las muestras del conjunto de referencia para una serie de marcadores del microbioma, como el índice de diversidad de Shannon, la relación F/B y las proporciones de filo, familia y género. Se trataba de una definición muy importante para poder comparar cualquier muestra nueva con el conjunto de referencia. Para ello, definimos valores de rango de referencia para el conjunto completo (todos los DB) y para cada uno de los cuatro clusters individualmente.

Los valores de rango óptimos se definieron como el rango intercuartílico IQR=Q3-Q1 y se denotaron mediante un recuadro verde limitado por las marcas Q1 y Q3. Los valores de rango atípicos se definieron como Q1-(1,5*IQR)<Valor>Q3+(1,5*IQR) y se denotaron como cajas de color verde claro que rodean el rango óptimo. Cualquier nuevo valor de muestra se marcará con un punto negro en este tipo de gráficos para visualizar fácilmente si está dentro o fuera del rango en comparación con las muestras del conjunto de referencia[2].

Esta base de datos local nos permite tener un conjunto de referencia de personas definidas como controles con habitos saludables, contra la cual podemos comparar poblaciones similares.

Segunda pregunta. Para saber si podemos cambiar de rumbo... ¿Qué queremos cambiar específicamente? (¿Qué estamos midiendo?)

En el campo del microbioma se aplican varias métricas ecológicas clásicas.

La riqueza de especies (S) es el número de especies dentro de una región definida. La riqueza de especies de una región se obtiene mediante muestreo o a través de un censo. Dado que la "región" la define el observador, la riqueza de especies se ha clasificado además en tres componentes para tener en cuenta los cambios en la escala espacial.

Las medidas de diversidad alfa pueden considerarse una estadística resumida de una sola población (diversidad dentro de la muestra).

Las medidas de diversidad beta son estimaciones de la similitud o disimilitud entre poblaciones (entre muestras).

La diversidad gamma es la riqueza de especies de toda una región.

Las curvas de rarefacción se utilizan a menudo para

calcular los índices de diversidad alfa porque el aumento del número de taxones secuenciados permite realizar estimaciones cada vez más precisas de la diversidad total de la población. Por lo tanto, las curvas de rarefacción pueden utilizarse para estimar la riqueza total de la muestra, en comparación con la riqueza de la muestra observada.

El índice F / B (Firmicutes / Bacteroidetes) es otra de las medidas básicas de la salud del microbioma. Equilibrio es la palabra clave en este caso para estar sano, ni muy alto ni muy bajo son beneficiosos para la salud a medio-largo plazo.

Un índice F/B alto se observa en personas con tendencia a la obesidad, diabetes, hígado graso, biomarcadores de inflamación, entre otros trastornos de la homeostasis metabólica. Un índice F / B elevado significa que sus Firmicutes superan con creces a sus Bacteroidetes (Bacteroides / Prevotella). Una situación que a priori no es buena.

Un índice F / B muy bajo significa que tus Bacteroidetes superan con creces a tus Firmicutes, si además esto se asocia a un enterotipo 2 (Bacteroides) puede dar lugar a procesos inflamatorios que culminen en una alta probabilidad de cáncer de colon debido a la escasez de moléculas clave con propiedades antiinflamatorias como el butirato.

Son muchas las acciones que se pueden llevar a cabo para mejorar este índice que van desde el cambio de hábitos hasta el estilo de vida. Por otro lado, si no se toma ninguna medida, podría conllevar riesgos crónicos para la salud a largo plazo.

La composición de tu microbioma es ÚNICA y DINÁMICA , no hay dos exactamente iguales, ¡ni aunque tengas un hermano gemelo! Por otro lado, existen patrones que se parecen entre sí y que nos permiten comparar para obtener importantes conclusiones sobre tus hábitos y tu salud.

El filo es la categoría más alta de clasificación de bacterias que encontraremos en tu microbioma intestinal. Normalmente hay unos 6 tipos diferentes, donde predominan los Firmicutes y los Bacteriodetes, pero puede haber un alto nivel de Proteobacterias, lo que podría indicar algún problema adicional como enfermedades crónicas.

Familias es una categoría intermedia de clasificación de bacterias que encontraremos en tu microbioma. Se suele desglosar en 20 categorías que provienen de los 6 Filos encontrados y nos proporcionan información más detallada sobre la salud de tu microbioma.

Enterotipos: La composición de tu microbioma intestinal es dinámica y está influida en gran medida por los hábitos alimentarios y el estilo de vida. Utilizando técnicas de inteligencia artificial sobre nuestra base de datos de individuos de referencia, los agrupamos en 3 enterotipos diferentes, según la comunidad de bacterias que predomina en el intestino de cada uno de ellos. Así, en la población argentina encontramos los siguientes enterotipos:

El enterotipo 1, dominado por Firmicutes, especialmente Ruminoccoccus, es típico en poblaciones rurales o que viven alejadas de grandes asentamientos urbanos, con una dieta equilibrada basada en alimentos fuente de fibra, como los granos enteros de cereales, que poseen carbohidratos complejos de baja digestibilidad. Esta fibra es degradada por estos microorganismos y transformada en butirato, una molécula con propiedades beneficiosas y antiinflamatorias para el cuerpo humano. Que vivas en una ciudad no significa que no puedas tener este sano enterotipo. En gran medida depende de tu dieta y tus hábitos.

El enterotipo 2, dominado por Bacteroides, es típico de las megaciudades y las ciudades industrializadas. Se asocia a una dieta con un alto porcentaje de alimentos ricos en proteínas y grasas animales y bajos en fibra. Es quizás el enterotipo menos saludable y el más asociado a diversos problemas metabólicos, propensión al cáncer de colon y otras enfermedades crónicas.

El enterotipo 3 dominado por Prevotella es típico en dietas ricas en frutas y verduras, que son una muy buena fuente de fibra, lo que a su vez lleva a producir butirato y otras moléculas beneficiosas para la salud. Pero este enterotipo también aprovecha muy bien los hidratos de carbono refinados (azúcar, dulces, etc.) que son peligrosos para la salud. De todos modos, en términos generales, indicaría un estilo de vida más sano que el 2.

En los últimos años, se han recopilado muchas pruebas científicas que sugieren que los desequilibrios en las proporciones de bacterias en el intestino tienen una correlación con la aparición de síntomas, o afecciones de salud. Hemos preparado una selección de informes asociados a determinadas afecciones como:

Dolor abdominal

Hinchazón

Estreñimiento

Daños en la mucosa intestinal (intestino permeable)

Una de las métricas más importantes en el microbioma intestinal está relacionada con el desarrollo de inflamación crónica de bajo grado que resulta de una batalla en el equilibrio de la producción de SCFA (Ácidos Grasos de Cadena Corta) y la producción de LPS Lípido A.
Estimamos la producción potencial de SCFA a partir del metaboloma deducido y también la estimamos para la producción de LPS Lípido A en la forma 6-acetilo.
Utilizando estas dos métricas, evaluamos el potencial del microbioma de la persona hacia un sesgo a favor del estado de inflamación de bajo grado.

Tercera pregunta. Para entender si podemos cambiar el rumbo... ¿Con qué estrategias pensamos cambiarlo?
El microbioma intestinal es muy dinámico y podría pasar de un estado desequilibrado o poco saludable a otro más sano.
Para ello, necesitamos:
1. Una base de datos de alta calidad de individuos de control representativos de la población que nos gustaría medir.
2. Definir los biomarcadores o métricas que necesitamos medir y Definir los rangos de control en la base de datos para dichos biomarcadores.
3. Definir un plan de acción que sea capaz de cambiar estas métricas en el microbioma intestinal

Cada vez hay más pruebas de que una ingesta adecuada de fibra puede ser beneficiosa para la digestión y reducir el riesgo de enfermedades crónicas. Muchos de estos beneficios están mediados por la microbiota intestinal.
La fibra dietética es un carbohidrato no digerible que se encuentra en los alimentos.
Se divide en dos grandes categorías en función de su solubilidad en agua:
- Fibra soluble: se disuelve en agua y puede ser metabolizada por las bacterias "buenas" del intestino.
- Fibra insoluble: no se disuelve en agua

Las células humanas no tienen las enzimas necesarias para digerir la fibra, por lo que ésta llega al intestino grueso relativamente inalterada. Las bacterias intestinales sí tienen las enzimas necesarias para digerir muchas de estas fibras.
Esta es la razón más importante por la que (algunas) fibras alimentarias son esenciales para la salud. Alimentan a las bacterias "buenas" del intestino, funcionando como prebióticos. Las bacterias amistosas consumen las fibras y producen nutrientes para el organismo, incluidos los ácidos grasos de cadena corta como el acetato, el propionato y el butirato, de los cuales el butirato parece ser el más importante. Los AGCC son parte esencial del plan para reducir la inflamación de bajo grado[1].
Otra métrica simple pero muy importante es la diversidad. Como todo sistema ecológico, cuanto más biodiverso es un ecosistema mas resilente se vuelve a perturbaciones externas. Pero, la diversidad se compone de la riqueza y el balance, otros dos componentes centrales. Cuanto mejor sea el balance, más dificil se hace que haya especies/taxones que desaparezcan más facilmente del ecosistema.
Estas métricas se mejoran con diversidad en la nutrición, usando planes específicos elaborados por profesionales.
Está claro que se pueden hacer cambios modificando el estilo de vida, y que los cambios deben mantenerse para que surtan efecto a largo plazo.
En definitiva, para retrasar los procesos que conducen a un envejecimiento poco saludable es necesario un estilo de vida saludable que mantenga un microbioma intestinal equilibrado. El envejecimiento saludable consiste en retrasar los procesos con un impacto negativo a largo plazo, como la inflamación de bajo grado, manteniendo los taxones protectores el mayor tiempo posible y manteniendo a raya a los patógenos.

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Ross, F.C., Patangia, D., Grimaud, G. et al. The interplay between diet and the gut microbiome: implications for health and disease. Nat Rev Microbiol (2024). https://doi.org/10.1038/s41579-024-01068-4
2. Cristian Rohr, Mariela Sciara, Bianca Brun, Fabian Fay, Martín P. Vazquez. Generation of a robust reference gut microbiome dataset for an urban population in Argentina optimized by a machine learning approach. bioRxiv (2023) 06.24.546376; doi: https://doi.org/10.1101/2023.06.24.546376

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Tejido adiposo epicárdico: un (no tan) nuevo protagonista en la enfermedad cardiovascular

Epicardial adipose tissue: a (not so) new actor in cardiovascular diseases.

Magalí Barchuk[1,2], Gabriela Berg[1,2].

[1] Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Departamento de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Buenos Aires; Argentina.
[2] Universidad de Buenos Aires, CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Argentina.

mbarchuk@docente.ffyb.uba.ar

SIMPOSIO J - MÁS ALLÁ DE LOS FACTORES CL

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 184-189
Octubre 2024

Palabras claves: tejido adiposo epicárdico, enfermedad cardiovascular, expansión del tejido adiposo, lípidos bioactivos.

Keywords: epicardial adipose tissue, cardiovascular diseases, adipose tissue expansion, bioactive lipids.

Introducción

A pesar de los esfuerzos realizados en la búsqueda y detección de nuevos factores de riesgo, así como de estrategias de prevención, la enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo la principal causa de muerte en el mundo[(1)]. Dentro de las ECV, la enfermedad coronaria (EC) es una de las manifestaciones más frecuentes, siendo el infarto agudo de miocardio (IAM) su expresión clínica más severa, y consecuencia de la aterosclerosis, enfermedad vascular inflamatoria crónica[(2)].

La obesidad, caracterizada por una expansión patológica e inflamación del tejido adiposo (TA), ha triplicado su prevalencia mundial desde el año 1975[(1)], siendo un factor de riesgo importante para el proceso aterosclerótico. El TA visceral (TAV) expandido es un TA insulino resistente e inflamado, cuyo fenotipo y patrón de secreción son deletéreos, con predominio de adipocitoquinas pro-inflamatorias y pro-aterogénicas[(3)]. En este contexto, hace no muchos años, ha surgido como nuevo protagonista del proceso aterogénico el TA epicárdico (TAE).

El TAE constituye un depósito graso localizado entre el miocardio y el pericardio visceral, en íntimo contacto con las arterias coronarias. De haber sido considerado como un simple hallazgo anatómico y un depósito energético, el TAE ha cobrado gran interés como un tejido metabólicamente activo y marcador de riesgo cardiovascular[(4)]. Al igual que el TAV, el TAE se asocia con la producción de citoquinas proinflamatorias y de ácidos grasos libres (AGL), con la promoción de un estado de hipercoagulabilidad, y con numerosos factores de riesgo cardiometabólico[(4-6)]. Además, dada la proximidad en-

tre el TAE, el miocardio y las arterias coronarias, y la ausencia de fascia que los separe, se ha establecido el rol de este tejido en la patogénesis de la EC[7] a través de diversos mecanismos[8-10] que tendrían efecto mediante la comunicación entre estructuras. En este sentido, hace ya varios años, los hallazgos de Mazurek y cols[11] describieron un mayor proceso inflamatorio en el TAE de pacientes con EC, despertando el interés científico por este tejido. Cabe destacar que el estudio del TAE se aborda principalmente a través de métodos por imágenes[12] debido a la dificultad de obtener biopsias humanas y del desarrollo de un modelo animal capaz de generarlo[13].

En la actualidad, el TAE no se considera solamente un reservorio energético, sino un tejido endócrino capaz de producir una gran cantidad de citoquinas y hormonas, con efectos protectores o deletéreos de acuerdo al microambiente que lo rodee[11]. Si bien se ha avanzado sustancialmente en el conocimiento del TAE, aún existen controversias respecto de su comportamiento, desafiando el proceso de su estudio.

El TAE en la enfermedad coronaria

La expansión del TAE se asocia con distintos factores de riesgo cardiovascular como la obesidad y la insulino-resistencia[4,14], lo que contribuiría más al proceso de aterosclerosis que la obesidad abdominal4. Sin embargo, los mecanismos involucrados en los procesos de expansión son aún motivo de investigación.

El aumento de volumen del TAE sería diferente a la de otros TA; el TAE se caracteriza por presentar una mayor densidad de adipocitos de menor tamaño[15]. En este sentido, se ha propuesto que la expansión del TAE sería principalmente por hiperplasia, y no por hipertrofia[16], marcando un remodelamiento tisular diferencial y específico. Otra característica distintiva del TAE es una alta capacidad tanto lipolítica como lipogénica[17], por lo que ha sido propuesto como grasa "buffer" que sirve para proteger al corazón contra la esteatosis cardíaca generada frente a un exceso de AGL18. Sin embargo, ante la expansión e inflamación del TAE, esta función protectora se perdería, favoreciendo el depósito de grasa intramiocárdica[18].

Buscando comprender los mecanismos que subyacen a la expansión del TAE, en nuestro laboratorio hemos reportado en pacientes coronarios y diabéticos una mayor actividad de lipoproteína lipasa (LPL), enzima encargada de la hidrólisis de triglicéridos de las lipoproteínas circulantes, promoviendo el flujo de AG hacia el tejido, lo cual favorecería su expansión[17]. Asimismo, respecto del estado inflamatorio del TAE, hemos reportado una asociación directa entre marcadores de polaridad M1 de macrófagos y los niveles del activador de LPL, la proteína de unión a HDL anclada a glicofosfatidilinositol de tipo 1 (GPIHBP1)[17].

A su vez, demostramos que este tejido se caracteriza por una mayor actividad de metaloproteasas (MMPs), enzimas responsables del remodelamiento de la matriz extracelular (MEC)[15].

Estas características señalan al TAE de pacientes con EC como un tejido en expansión e inflamado que justifican su carácter aterogénico.

Las especies lipídicas presentes en el TAE condicionarían su comportamiento y su relación con los tejidos a los que rodea. Dentro de estas especies bioactivas, las Ceramidas (Cer), los diacilgliceroles (DAG) y las Acil-CoA de cadena larga (LCACoA) se han encontrado implicadas en la patogénesis de la obesidad y la ECV[19]. Respecto de estos lípidos en el TAE, Błachnio-Zabielska y cols reportaron que algunas especies se encuentran aumentadas en el tejido de pacientes obesos y diabéticos, sugiriendo que podrían tener un rol clave en la inducción de estas patologías[20]. Sin embargo, la composición de lípidos varía entre los distintos tipos de depósitos grasos en el organismo21; un estudio comparativo de los AG entre TAE, TAS y TA pericárdico muestra pequeñas pero significativas diferencias entre los AG de estos tres tejidos[21].

En nuestro laboratorio reportamos el lipidoma completo del TAE de pacientes coronarios, describiendo un enriquecimiento del mismo en lípidos bioactivos como Cer, y marcadores de TA beige, como plasmalógenos[22]. Asimismo, evidenciamos que esta marca lipodómica característica del TAE no se refleja en las LRT circulantes de los pacientes[22], destacando la importancia de conocer el metabolismo tisular local, y ameritando la búsqueda de biomarcadores circulantes del metabolismo del TAE. Posteriormente, describimos mayores niveles de índices de Cer considerados "aterogénicos" en el TAE de pacientes con EC[23], los cuales han sido propuestos en circulación como indicadores de la inestabilidad de la placa aterosclerótica, mortalidad cardiovascular y predictores de EC[24].

Estos hallazgos sustentan el rol de TAE como factor de riesgo independiente, y posiblemente cada vez más implicado en la ECV.
El TAE es capaz de "dialogar" con las estructuras que lo subyacen a través de sus productos de secreción, que podrían modificarse según el estado metabólico, alterando esta comunicación. La identificación de distintas adipoquinas y mioquinas en los últimos años reforzó el concepto de "cross-talk" o diálogo entre tejidos, sin embargo los mecanismos involucrados en esta interacción aún son motivo de investigación.
Se propone que la secreción de citoquinas pro-inflamatorias y mediadores lipídicos por parte del TAE generaría un ambiente lipotóxico, llevando a esteatosis miocárdica y lipotoxicidad[25]. En lo referente al endotelio vascular, se ha reportado disfunción e inflamación endotelial ante la exposición de estas células a productos de secreción del TAE[26]. Karastergiou y cols reportaron una mayor adhesión de monocitos a células endoteliales, expuestos al secretoma de TAE de pacientes con enfermedad coronaria[27]. Se propone que este diálogo entre el TAE y sus estructuras subyacentes podría regularse mediante el uso de fármacos, como drogas agonistas del receptor GLP-1[28], de manera que la modulación de esta interacción podría ser un interesante blanco terapéutico.
Son numerosos los mediadores de la comunicación TAE-miocardio y TAE-endotelio, entre ellos fibrokinas[29], reactantes de fase aguda[30], adiponectina[31], adipocitoquinas y mediadores inflamatorios[26-28]. Otros mediadores de esta interacción son las vesículas extracelulares (VEs) secretadas por el TAE, capaces de transportar proteínas, lípidos, y diversos RNAs. Se ha demostrado que el TA, y el TAE en particular, secretan VEs que contienen mediadores de naturaleza muy variada, entre ellos miRNA asociados a procesos como adipogénesis, inflamación y apoptosis[32]. Al momento son escasos los estudios sobre los miRNA propios del TAE o secretados por el mismo[33,34], habiéndose descrito un perfil de expresión característico de miRNA del tejido de pacientes con enfermedad aterosclerótica[34].
En nuestro laboratorio, hemos evidenciado un incremento en la actividad de MMPs de células endoteliales en cultivo expuestas de medios condicionados de TAE de pacientes coronarios, en comparación con aquellos provenientes de pacientes sin enfermedad coronaria. Estos hallazgos, aunque aún preliminares, sustentan la hipótesis de un secretoma del TAE de pacientes con enfermedad coronaria con características deletéreas, que impacta en el endotelio subyacente, induciendo disfunción endotelial y favoreciendo el proceso aterogénico. Sin embargo, más estudios son necesarios para poder dilucidar esta comunicación y su implicancia en la ECV.

Tejido adiposo epicárdico y hemostasia

En la actualidad no caben dudas del rol protagónico del TAE en la salud cardiovascular, a través de diversos mecanismos ya discutidos. Dentro de ellos, la asociación del TAE con los procesos hemostáticos ha sido demostrada y propuesta como uno de los mediadores clave en la patogénesis de estas enfermedades.
Estudios moleculares del TAE han demostrado expresión de genes involucrados en procesos biológicos como el remodelamiento de la MEC, la inflamación y la trombosis, incluyendo proteínas como el activador tisular del plasminógeno, enzimas involucradas en la biosíntesis de prostaglandinas, fosfolipasa A2 y proteínas implicadas en la cascada de la coagulación[35,36], lo que propone una asociación entre los procesos de fibrinólisis y la inflamación del tejido, así como una diferencia en los niveles de estos factores entre la vasculatura periférica y la vasculatura cardíaca[36,37].
Estudios del volumen de TAE a través de métodos por imágenes han asociado a este último con la presencia de trombos. En pacientes con IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST), se ha reportado un mayor volumen de TAE en aquellos pacientes con trombos coronarios, y este mayor volumen tisular se asoció en forma directa con la carga trombótica[38], proponiéndose al volumen de TAE como un predictor independiente de alta carga[39]. En pacientes con estenosis de la válvula mitral, el volumen de TAE se correlacionó con la presencia de trombos en aurícula izquierda[40]. Por otra parte, pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) presentan un mayor volumen de TAE[41,42], mostrando que ambas variables se asocian independientemente de otros factores de riesgo para TVP[42].
Asimismo, se ha propuesto al TAE como posible indicador de eventos cardiovasculares adversos (por ejemplo, obstrucciones microvasculares) posteriores a un IAMCEST[43], además de encontrarse asociado

a los niveles circulantes de inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) [44].

Toda esta evidencia sustenta el papel del TAE en los fenómenos protrombóticos, sin embargo, más estudios son necesarios para dilucidar los mecanismos subyacentes a estas asociaciones, y tratar de comprender cabalmente el rol de este tejido en la salud cardiovascular.

Abordaje terapéutico del TAE

Dada su asociación con comorbilidades metabólicas, y su rol como factor de riesgo cardiovascular, la modulación del TAE a través de diferentes mecanismos tanto farmacológicos como no farmacológicos surge como un blanco terapéutico prometedor. Dentro de las intervenciones farmacológicas, las más estudiadas han sido las drogas hipolipemiantes, insulino-sensibilizantes y algunos fármacos anti-citoquinas.

En primer lugar, las intervenciones en el estilo de vida basadas en dietas saludables y actividad física, constituyen estrategias para el manejo de la expansión del TAE[45], con importantes beneficios cardiovasculares[45-47]. Se ha reportado que el ejercicio aeróbico disminuye el volumen de TAE tanto en hombres[48] como mujeres[49] obesas. Asimismo, intervenciones con dietas hipocalóricas han demostrado reducir el volumen de TAE[50].

Dentro del abordaje farmacológico del TAE, cabe mencionar a la metformina, estatinas, tiazolidinedionas (TZD) y, más recientemente, análogos de GLP-1 e inhibidores selectivos del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2), dado el rol cardiometabólico clave del tejido.

Se ha demostrado que la metformina disminuye el volumen de TAE[51,52], además del retraso electromecánico en niños obesos[52].

Respecto de las estatinas, es conocida la relevancia de sus efectos pleiotrópicos, como la atenuación del estado inflamatorio, más allá del control lipídico; se ha reportado que el tratamiento con estatinas se asocia con una reducción en el volumen del TAE, junto a un mejor perfil inflamatorio tisular[53].

El tratamiento con pioglitazona ha mostrado un mejor perfil de expresión génica, mayormente antiinflamatorio, del TAE de pacientes diabéticos[54]. También ha sido demostrado que los agonistas de PPARγ, como la rosiglitazona, inducen el browning del TAE en modelos experimentales[55].

Por su parte, los SLGT2-i, aunque aún son escasos los estudios al respecto, muestran una reducción en el volumen del TAE[56,57]. En este sentido, se demostró que la Dapaglifozina induce un aumento en la captación de glucosa, reducción de la secreción de citoquinas proinflamatorias y mejora la diferenciación celular del TAE[58].

Finalmente dentro del abordaje farmacológico, se ha demostrado que el volumen del TAE se reduce ante el tratamiento con agonistas GLP1, a pesar de no evidenciarse cambios en el peso corporal[59], probablemente asociado a mejoras en el metabolismo lipídico e inflamatorio[60].

Por último, dentro de terapias más invasivas, la cirugía bariátrica también ha sido estudiada en referencia a su impacto sobre el TAE, demostrando una disminución de volumen y mejora del perfil del TAE luego de la intervención[61].

Conclusiones finales

Es indiscutible el protagonismo del TAE en la salud del sistema cardiovascular. Modificaciones en su perfil metabólico y cambios en su volumen, se asocian al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, por fenómenos ateroGénicos y protrombóticos, así como por otras causas. Contar con métodos no invasivos que permitan evaluar el volumen de este tejido, a fin de conocer su valor diagnóstico y pronóstico en diversas enfermedades metabólicas, continúa siendo un desafío. Además, el perfil metabólico y secretorio del TAE no se ve reflejado en circulación, lo que destaca la necesidad de continuar en la búsqueda de biomarcadores circulantes que ayuden a inferir el comportamiento tisular local. En suma, conocer en profundidad el metabolismo local de este (no tan) nuevo actor cardiovascular, permitirá no solamente conocer mejor la evolución clínica de pacientes con patologías cardiovasculares, sino desarrollar nuevas estrategias de prevención y tratamientos para estas enfermedades.

Conflictos de interés: las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds). Visitado el 06/05/24
2. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. Curr Opin Lipidol. 2016 Oct;27(5):473-83.
3. Camarena V, et al. Novel atherogenic pathways from the differential transcriptome analysis of diabetic epicardial adipose tissue. Nutr Metabol Cardiovasc Dis 2017;27:739e50
4. Mahabadi AA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. Eur Heart J 2009;30:850-6.
5. Rosito GA, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. Circulation 2008, 117:605-13.
6. Sung KT, et al. Associations between CT-determined visceral fat burden, hepatic steatosis, circulating white blood cell counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio. PloS One 2018; 13:e0207284.
7. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Metab Syndr Relat Disord. 2014;12(1):31-42
8. Kremen J, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(11):4620-7
9. Dutour A, et al. Secretory type II phospholipase A2 is produced and secreted by epicardial adipose tissue and overexpressed in patients with coronary artery disease. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(2):963-7
10. Prescott MF, et al. Development of intimal lesions after leukocyte migration into the vascular wall. Am J Pathol. 1989;135(5):835-46
11. Mazurek T, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. Circulation 2003;108: 2460-6.
12. Marwan M, et al. Quantification of epicardial fat by computed tomography: why, when and how? J Cardiovasc Comput Tomogr. 2013;7(1):3-10
13. Rietdorf K, et al. Investigating interactions between epicardial adipose tissue and cardiac myocytes: what can we learn from different approaches? Br J Pharmacol. 2017;174(20):3542-60.
14. Seker, et al. The impact of diabetes on the association between epicardial fat thickness and extent and complexity of coronary artery disease in patients with non-ST elevation myocardial infarction. Kardiol Pol 2017;75:1177e84.
15. Miksztowicz V, et al. Metalloproteinase 2 and 9 Activity Increase in Epicardial Adipose Tissue of Patients with Coronary Artery Disease. Curr Vasc Pharmacol. 2017;15(2):135-143
16. Aitken-Buck HM, et al. Relationship between epicardial adipose tissue thickness and epicardial adipocyte size with increasing body mass index. Adipocyte 2019;8:412e20
17. Barchuk M, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1 and angiopoietin-like protein 4 are associated with the increase of lipoprotein lipase activity in epicardial adipose tissue from diabetic patients. Atherosclerosis. 2019;288:51-9.
18. Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. Curr Opin Pharmacol. 2016;27:13-8
19. Holland WL, et al. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. Cell Metab 2007;5:167–179.
20. Błachnio-Zabielska AU, et al Increased bioactive lipids content in human subcutaneous and epicardial fat tissue correlates with insulin resistance. Lipids 2012; 47(12):1131–1141
21. Tomášová P, et al. Minor lipids profiling in subcutaneous and epicardial fat tissue using LC/MS with an optimized preanalytical phase. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2019;1113:50-9
22. Barchuk M, et al. Untargeted Lipidomics Reveals a Specific Enrichment in Plasmalogens in Epicardial Adipose Tissue and a Specific Signature in Coronary Artery Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020 Apr;40(4):986-1000.
23. Barchuk M, et al. Epicardial Adipose Tissue Ceramides Are Related to Lipoprotein Lipase Activity in Coronary Artery Disease: Unfolding a Missing Link. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022 Aug;42(8):e242-e251.
24. Leiherer A, et al. Comparison of recent ceramide-based coronary risk prediction scores in cardiovascular disease patients. Eur J Prev Cardiol. 2022 May 6;29(6):947-956.
25. Gaborit B, et al. Assessment of epicardial fat volume and myocardial triglyceride content in severely obese subjects: relationship to metabolic profile, cardiac function and visceral fat. Int J Obes (Lond). 2012;36(3):422-30
26. Ballasy N, et al. Potential role of epicardial adipose tissue in coronary artery endothelial cell dysfunction in type 2 diabetes. FASEB J . 2021 Oct;35(10):e21878
27. Karastergiou K, et al. Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010 Jul;30(7):1340-6
28. García-Vega D, et al. Semaglutide modulates prothrombotic and atherosclerotic mechanisms, associated with epicardial fat, neutrophils and endothelial cells network. Cardiovasc Diabetol 2024 Jan 3;23(1):1
29. Venteclef N, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokines. Eur Heart J 2015 Apr 1;36(13):795-805a.
30. Fandiño-Vaquero R, et al. Orosomucoid secretion levels by epicardial adipose tissue as possible indicator of endothelial dysfunction in diabetes mellitus or inflammation in coronary artery disease. Atherosclerosis 2014 Aug;235(2):281-8
31. Fernández-Trasancos A, et al. Glucose and Inflammatory Cells Decrease Adiponectin in Epicardial Adipose Tissue Cells: Paracrine Consequences on Vascular Endothelium. J Cell Physiol 2016 May;231(5):1015-23.
32. Leo S, et al. Biomedicines. Role of Epicardial Adipose Tissue Secretome on Cardiovascular Diseases. 2023 Jun 7;11(6):1653
33. Kim IK, et al. The Role of Epicardial Adipose Tissue-Derived MicroRNAs in the Regulation of Cardiovascular Disease: A Narrative Review.

Biology (Basel). 2023;12(4):498.

34. Vacca M, et al. Integrative miRNA and whole-genome analyses of epicardial adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2016;109(2):228-239.

35. Venteclef N, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokines. Eur Heart J. 2015 Apr 1;36(13):795-805a.

36. McAninch EA, et al. Epicardial adipose tissue has a unique transcriptome modified in severe coronary artery disease. Obesity (Silver Spring). 2015 Jun;23(6):1267-78.

37. Jiang C, et al. Subgroup Identification with Gene Expression Profiles of Adipose Tissue in Patients with Coronary Artery Disease. Int Heart J. 2021 Nov 30;62(6):1199-1206.

38. Bakirci EM, et al. Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness is Associated With Angiographic Thrombus Burden in the Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Clin Appl Thromb Hemost. 2015 Oct;21(7):612-8.

39. Uslu A, et al. Relationship between epicardial adipose tissue thickness and coronary thrombus burden in patients with ST-elevation myocardial infarction. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2020 Jun;164(2):141-146.

40. Ozal E. The Relationship Between Epicardial Adipose Tissue Thickness and Presence of Left Atrial Thrombus in Mitral Stenosis Patients. Braz J Cardiovasc Surg. 2020 Aug 1;35(4):471-476.

41. Mazzoccoli G, et al. Concomitant evaluation of flow-mediated vasodilation and epicardial fat thickness in idiopathic deep venous thrombosis. J Biol Regul Homeost Agents. 2012 Jan-Mar;26(1):81-8.

42. Mazzoccoli G, et al. Epicardial adipose tissue and idiopathic deep venous thrombosis: an association study. Atherosclerosis. 2012 Aug;223(2):378-83.

43. Toya T, et al. Coronary perivascular epicardial adipose tissue and major adverse cardiovascular events after ST segment-elevation myocardial infarction. Atherosclerosis. 2020 Jun;302:27-35.

44. Basurto Acevedo L, et al. An increase in epicardial fat in women is associated with thrombotic risk. Clin Investig Arterioscler. 2018 May-Jun;30(3):112-117. English, Spanish.

45. Saco-Ledo G, et al. Physical exercise and epicardial adipose tissue: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev 2021;22(1):e13103.

46. Launbo N, et al. Targeting epicardial adipose tissue with exercise, diet, bariatric surgery or pharmaceutical interventions: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2021;22(1):e13136.

47. Nyawo TA, et al. Physical exercise potentially targets epicardial adipose tissue to reduce cardiovascular disease risk in patients with metabolic diseases: oxidative stress and inflammation emerge as major therapeutic targets. Antioxidants 2021;10(11):1758

48. Bairapareddy KC, et al. Effect of aerobic exercise on echocardiographic epicardial adipose tissue thickness in overweight individuals. Diabetes Metab Syndr Obes 2018;11:303–12.

49. Ersan Demirci D, et al. Reversal of metabolic syndrome with weight loss decreases epicardial fat more than weight loss alone in women with obesity. Turk Kardiyol Dern Ars 2022;50(1):45–56. doi: 10.5543/tkda.2022.21063

50. Rabkin SW, Campbell H. Comparison of reducing epicardial fat by exercise, diet or bariatric surgery weight loss strategies: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2015;16(5):406–15

51. Ziyrek M, et al. Metformin monotherapy significantly decreases epicardial adipose tissue thickness in newly diagnosed type 2 diabetes patients. Rev Port Cardiol (Engl Ed) 2019;38:419–23.

52. Güneş H, et al. Effects of metformin on epicardial adipose tissue and atrial electromechanical delay of obese children with insulin resistance. Cardiol Young 2020;30:1429–32.

53. Parisi V, et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. Int J Cardiol 2019;274:326–30.

54. Sacks HS, et al. Inflammatory genes in epicardial fat contiguous with coronary atherosclerosis in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: changes associated with pioglitazone. Diabetes Care 2011;34:730–3.

55. Distel E, et al. Early induction of a brown-like phenotype by rosiglitazone in the epicardial adipose tissue of fatty Zucker rats. Biochimie 2012;94:1660–7.

56. Sato T, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. Cardiovasc Diabetol 2018;17:6.

57. Iacobellis G, Gra-Menendez S. Effects of Dapagliflozin on Epicardial Fat Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. Obesity (Silver Spring) 2020;28:1068–74.

58. Díaz-Rodríguez E, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. Cardiovasc Res 2018;114:336–46.

59. Berg G, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues on epicardial adipose tissue: A meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2022 Jul;16(7):102562.

60. Camarena V, et al. Novel atherogenic pathways from the differential transcriptome analysis of diabetic epicardial adipose tissue. Nutr Metabol Cardiovasc Dis 2017;27:739e50

61. Pereira JPS, et al. Epicardial Adipose Tissue Changes After Bariatric and Metabolic Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. Obes Surg. 2023 Nov;33(11):3636-3648.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Reprogramación de macrófagos para el tratamiento de sinovitis crónica en pacientes con hemofilia empleando plasma rico en plaquetas

Macrophage reprogramming for the treatment of chronic synovitis in patients with hemophilia using platelet-rich plasma

Paula Oneto; María Eulalia Landro; Horacio Caviglia; Eugenio Antonio Carrera Silva.

Laboratorio de Trombosis Experimental e Inmunobiología de la Inflamación, Instituto de Medicina Experimental, Academia Nacional de Medicina. Bs. As; Argentina.

carrerasilva@yahoo.com.ar
onetopaula7@gmail.com

PROYECTOS CAHTALIZAR

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 190-194
Octubre 2024

Palabras claves: Macrófagos,
Plasma Rico en Plaquetas,
Sinovitis Crónica Hemofílica.

Keywords: Macrophages,
Platelet Rich Plasma,
Chronic Hemophilic Synovitis.

Introducción

El sangrado intra-articular es una característica compartida entre los pacientes con hemofilia, el cual contribuye al desarrollo de la sinovitis crónica hemofílica o SCH, donde diferentes productos provenientes de la sangre como la plasmina, la fibrina, y derivados del hierro (en versiones oxidadas como la metahemoglobina o almacena como hemosiderina), entre otros, conducen a la alteración de la articulación induciendo: hiperplasia de los sinoviocitos (células estructurales de la membrana sinovial), angiogénesis, la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y metaloproteinasas, y el reclutamiento y activación de células inmunes, como monocitos y macrófagos[1, 2, 3]. Además, en este tipo celular se pueden encontrar depósitos citoplasmáticos de hemosiderina, en donde en conjunto con el contexto de la sinovitis, promueve un perfil pro-inflamatorio[4, 5]. La cual induce la liberación de más moléculas inflamatorias, las cuales impactan sobre el metabolismo de los condrocitos, induciendo su apoptósis y favoreciendo la degradación de la matriz extracelular cartilaginosa, afectando la función articular y contribuyendo a la progresión y establecimiento de la patología[1, 6].

Los tratamientos actuales principalmente se enfocan en reducir los episodios de sangrado a través de la administración de los factores afectados o removiendo la membrana sinovial hipértrófica mediante cirugía, sin considerar la reducción de la inflamación y, aún más importante, promover la regeneración articular[7, 8].

El PRP ha surgido como una nueva alternativa terapéutica en el campo de la medicina regenerativa y para el tratamiento intra-articular en diferentes artropatías, como artritis rehumatoidea y osteoartritis[9-12]. El uso del PRP se basa en la acción de más de 300 moléculas pre formadas (factores de crecimiento, quemoquinas, citoquinas, entre otras) liberadas desde las plaquetas activadas. Las mismas pueden regular al sistema inmune e inducir procesos de regeneración celular, tales como neoangiogénesis, reparación del tejido conectivo, y la proliferación y diferenciación de fibroblastos y células madre mesenquimales[13, 14]. Por su parte, en cuanto a los macrófagos, una de las células involucradas desde el inicio del proceso inflamatorio hasta su resolución, diferentes trabajos han demostrado *in vitro* que el PRP es capaz de atenuar respuestas pro-inflamatorias, y

promover señales anti-inflamatorias, resaltando su potencial modulador sobre este tipo celular[15-18]. Por otro lado, con respecto al PRP en SCH, nuestro grupo ha demostrado recientemente, que la inhibición de la oxidación de la hemoglobina, así como de la liberación de trampas extracelulares de ADN, son posibles mecanismos nuevos y no canónicos subyacentes al efecto terapéutico del PRP *in vitro*[19,20]. Además, cuatro grupos clínicos diferentes, incluido el nuestro, liderado por el Dr. Caviglia en la Fundación de Hemofilia en Buenos Aires, Argentina, han demostrado que la inyección intra-articular de PRP reduce los episodios de sangrado en pacientes con SCH y mejora los parámetros clínicos de daño articular[21-24].

Nuestro objetivo principal a largo plazo es asentar las bases celulares y moleculares para el uso racional del PRP en la sinovitis crónica hemofílica.

La hipótesis para este trabajo propone que el sangrado intra-articular y la sinovitis inflamatoria promueve la cronicidad de macrófagos inflamatorios del tipo M1 no resolutivos que incrementan la degradación articular, pero que pueden ser revertidos por el tratamiento con PRP. Teniendo en cuenta esto nuestro primer objetivo especifico fue caracterizar el tipo de macrófagos que se encuentran en el líquido sinovial (LS) de pacientes con SCH antes y después del tratamiento con PRP y desarrollar un modelo in vitro de diferenciación y polarización de macrófagos en presencia LS para evaluar su reprogramación.

Resultados y discusión

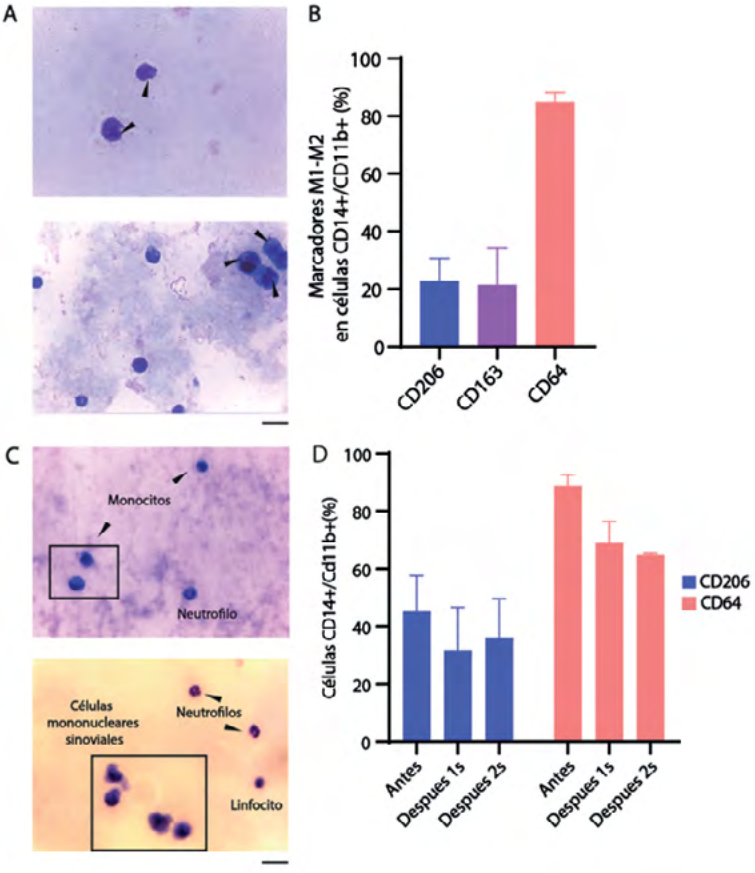
En primer lugar, caracterizamos a los macrófagos sinoviales presentes en muestras de LS de pacientes con SCH antes y después del tratamiento con PRP, evaluando la celularidad mediante microscopía óptica luego de la tinción de Giemsa, y la expresión de marcadores de polarización mediante citometría de flujo. En la Figura 1A se muestran imágenes representativas de células fagociticas presentes en el LS de pacientes distintos antes del tratamiento con PRP analizados por microscopía óptica luego de tinción con Giemsa. Como puede observarse claramente en la Figura 1A, aparecen macrófagos sinoviales caracterizados por la presencia citoplasmática de depósitos de hemosiderina, visualizados como puntos oscuros violeta-azulados (señalizados por las flechas negras). La acumulación de hemoderivados en este tipo celular se ha descripto asociado a un perfil pro-inflamatorio. De este mismo grupo de pacientes, analizamos por citometría de flujo el fenotipo de la población de macrófagos CD14+/CD11b+ presentes en dichas muestras antes del tratamiento con PRP (N=8). Interesantemente, observamos un elevado porcentaje de macrófagos CD14+/CD11b+ expresando CD64 (cerca del 80%), y en menor proporción CD206 y CD163 (alrededor del 20 %), indicando un claro fenotipo pro-inflamatorio tipo M1, siendo coincidente con lo observado en las imágenes de microscopía (Figura 2B).

Luego de 1 o 2 semanas del tratamiento con PRP, las muestras de LS mostraron imágenes de microscopía que indican una recomposición celular, disminuyendo la presencia de hemosiderina y macrófagos pro-inflamatorios y una restitución de linfocitos, monocitos y células sinoviales mononucleares en los pacientes con SCH (Figura 2C). La presencia de neutrófilos en uno de los pacientes podría indicar un sangrado reciente. Interesantemente, la fenotipificación por citometría de flujo de algunos pacientes luego de 1 o 2 semanas con 1 inyección intra-articular de PRP, mostraron una clara disminución en el porcentaje de macrófagos expresando CD64, lo que indicaría el efecto modulador del tratamiento con PRP sobre el perfil tipo M1 presente en esta patología, Figura 2D.

Con el propósito de poder corroborar que el ambiente del LS de los pacientes con SCH promueven la diferenciación de macrófagos inflamatorios, desarrollamos un modelo *in vitro* de diferenciación y polarización de macrófagos a partir de monocitos CD14+ de donantes sanos desafiados con LS de pacientes con SCH. Se cultivaron los monocitos en presencia de M-CSF (50ng/ml) durante 7 días para obtener los macrófagos M0 (medio basal), y el efecto directo del LS sobre la diferenciación de monocitos a macrófagos se determinó con el agregado de este líquido (dilución v/v 1/10) al día 0 de cultivo (M-LS). Además en paralelo, y a modo comparativo, se generaron macrófagos M1 (IFNγ/LPS), M2a (IL4) y M2c (dexametasona) (Figura 2A). El fenotipo de cada tipo de macrofago se midió por citometría de flujo con el sigueinte panel de anticuerpos (CD14, CD11b, CD206, CD64, MERTK, CD14).

Como puede observarse en la Figura 2B, correspondiente al análisis fenotípico por citometría de flujo, los macrófagos diferenciados en presencia del líquido sinovial (M-LS) presentan un perfil de

Figura 1. Macrófagos sinoviales antes y después del tratamiento con PRP. A) Las muestras de líquido sinovial fueron esparcidas sobre vidrio portaobjeto, fijadas y teñidas con Giemsa. Se muestran 2 imágenes representativas obtenidas por microscopía óptica (Magnificación 100X, barra de escala 20µm). B) Inmunomarcación para determinar el fenotipo M1/M2 (CD206, CD163 y CD64) en la fracción CD14/CD11b del LS de pacientes con SCH, analizado por citometría de flujo. C) Imágenes representativas de LS de pacientes que recibieron tratamiento con PRP (1 o 2 semanas posteriores). D) Análisis del fenotipo M1/M2 en LS de pacientes posterior al tratamiento con PRP. (s=semanas, media±SEM, Test Modelo Mixto). Resultados pre-liminares de n=3-8.

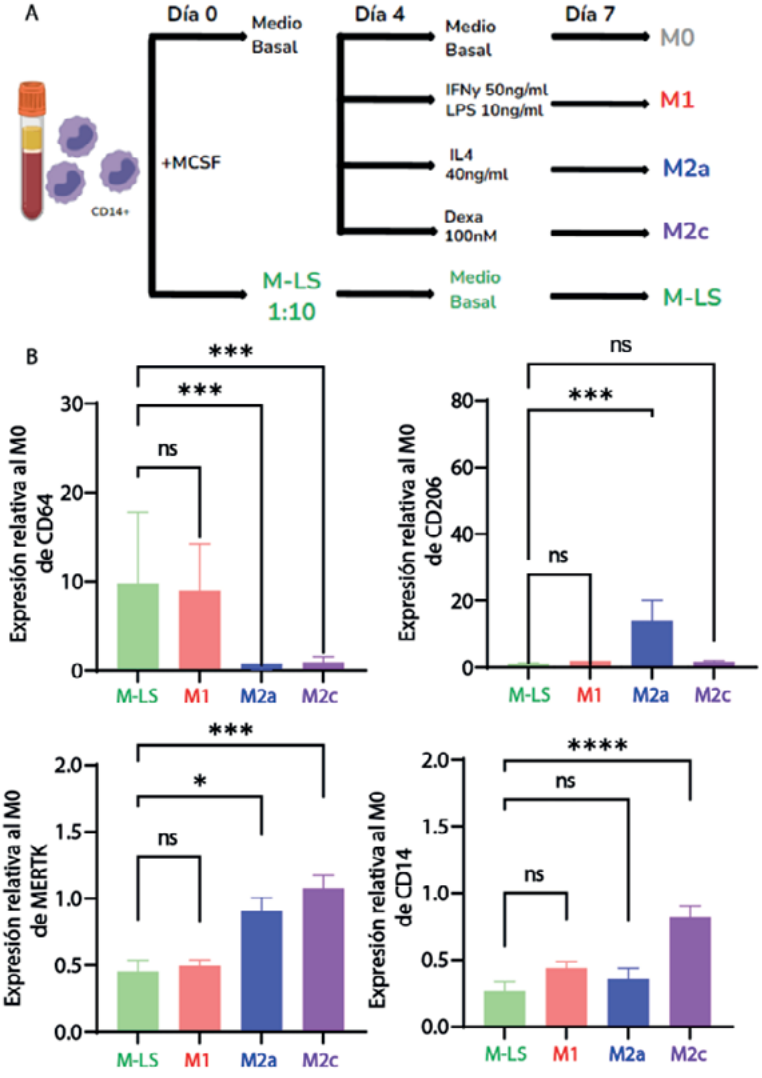


marcadores de superficie similares al M1, denotado por la expresión relativa de CD64, CD206, MERTK y CD14.

Estos resultados preliminares nos permiten describir que ambiente del LS de los pacientes con SCH es pro-inflamatorio y promueve la diferenciación de monocitos y macrófagos a un fenotipo similar a un M1, no sólo *ex vivo* sino también *in vitro*. Esto podría atribuirse a la presencia en el LS de moléculas pro-inflamatorias liberadas desde los sinoviocitos y las células inmunes, o derivados del hierro, entre otros[1,3].

Por otra parte, luego del tratamiento con PRP, se observó en el líquido sinovial de los pacientes con SCH una recomposición de las poblaciones celulares normales, como también una disminución en la expresión de los marcadores de superficie estudiados (CD64 y CD206) ex vivo, lo que nos da un indicio del posible efecto modulador o anti-inflamatorio del PRP sobre este tipo celular clave para la resolución y homeostasis. Este efecto podría explicarse por las sustancias preformadas liberadas desde las plaquetas activadas/lisadas, como factores de crecimiento, quimiocinas y citocinas, en conjunción con proteínas plasmáticas[15,25]. En el modelo *in-vitro* nos queda determinar la influencia del tratamiento con PRP, con el fin de corroborar lo observado en los pacientes y evaluar la capacidad de re-programar macrófagos por parte del PRP.

Figura 2. El LS de pacientes con SCH promueven *in-vitro* un fenotipo pro-inflamatorio en macrófagos derivados de monocitos. A) Diagrama del protocolo de diferenciación de macrófagos en presencia de citoquinas polarizadas o LS. B) Gráficos que muestran la expresión relativa de cada marcador característico de la polarización de cada subtipo, CD64 (M1), CD206 (M2a), MERTK y CD14 (M2c) relativizados al M0 (sin polarización). El análisis estadístico se realizó comparando los M-LS vs las condiciones polarizantes (M1, M2a y M2c) *p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001, test de Krustal Wallis o ANOVA de una via (n = 3-10).



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

Bibliografía

1. Leuci, A.; Dargaud, Y. Blood-Induced Arthropathy: A Major Disabling Complication of Haemophilia. J. Clin. Med. 2024, 13, 225. https://doi.org/10.3390/jcm13010225
2. Melchiorre, D., M. Manetti, and M. Matucci-Cerinic, Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. J Clin Med, 2017. 6(7)
3. Zhu, H., Meng, Y., Tong, P. et al. Pathological mechanism of joint destruction in haemophilic arthropathy. Mol Biol Rep, 2021. 48, 969–974
4. Pang N, Ding M, Yang H, Zhong Q, Zheng L, Luo D, et al. Iron overload causes macrophages to produce a pro-inflammatory phenotype in the synovium of hemophiliac arthritis via the acetyl-p53 pathway. Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2024;30(1):195-203.
5. Kroner A, Greenhalgh AD, Zarruk JG, Passos Dos Santos R, Gaestel M, David S. TNF and increased intracellular iron alter macrophage polarization to a detrimental M1 phenotype in the injured spinal cord. Neuron. 2014;83(5):1098-116
6. Yuan Z, Jiang D, Yang M, Tao J, Hu X, Yang X, et al. Emerging Roles of Macrophage Polarization in Osteoarthritis: Mechanisms and Therapeutic Strategies. Orthopaedic surgery. 2024;16(3):532-50
7. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. Safety of radiation exposure after radiosynovectomy in paediatric patients with haemophilia. Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2015;21(4):411-8
8. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2021;19(9):2112-21.
9. Li T, Li Y, Li W, Wang X, Ding Q, Gao J, et al. Impact of autologous platelet-rich plasma therapy vs. hyaluronic acid on synovial fluid biomarkers in knee osteoarthritis: a randomized controlled clinical trial. Frontiers in medicine. 2023;10:1258727.
10. Piramoon S, Tahoori MT, Owlia MB, Royaei MR. PRP as a modulator of inflammation in FLS of RA patients by regulation of galectins and TGF-beta1. Heliyon. 2024;10(1):e24036.; Zhou D, Liang Q, Ge X, Xu J. Allogeneic platelet-rich plasma inhibits ferroptosis in promoting wound repair of type 2 diabetic ulcers. Free radical biology & medicine. 2024;215:37-47.
11. Zhuo F, Jia X, Wang Z, Zhang Y, Yan X. Platelet-rich plasma alleviates knee arthritis in rats by inhibiting p65. Cell and tissue banking. 2024;25(2):463-73.
12. Graca FA, Stephan A, Minden-Birkenmaier BA, Shirinifard A, Wang YD, Demontis F, et al. Platelet-derived chemokines promote skeletal muscle regeneration by guiding neutrophil recruitment to injured muscles. Nature communications. 2023;14(1):2900.
13. Carvalho A, Ferreira AF, Soares M, Santos S, Tome P, Machado-Simoes J, et al. Optimization of Platelet-Rich Plasma Preparation for Regenerative Medicine: Comparison of Different Anticoagulants and Resuspension Media. Bioengineering. 2024;11(3).
14. Oneto P, Etulain J. PRP in wound healing applications. Platelets. 2021;32(2):189-99
15. Scopelliti F, Caterina C, Valentina D, Gianfranco C, Concetta M, Andrea C. Platelet lysate converts M (IFNgamma+LPS) macrophages in CD206(+) TGF-beta(+) arginase(+) M2-like macrophages that affect fibroblast activity and T lymphocyte migration. Journal of tissue engineering and regenerative medicine. 2021;15(9):788-97
16. Uchiyama R, Toyoda E, Maehara M, Wasai S, Omura H, Watanabe M, et al. Effect of Platelet-Rich Plasma on M1/M2 Macrophage Polarization. International journal of molecular sciences. 2021;22(5)
17. Zahir H, Dehghani B, Yuan X, Chinenov Y, Kim C, Burge A, et al. In vitro responses to platelet-rich-plasma are associated with variable clinical outcomes in patients with knee osteoarthritis. Scientific reports. 2021;11(1):11493
18. Escobar G, Escobar A, Ascui G, Tempio FI, Ortiz MC, Perez CA, et al. Pure platelet-rich plasma and supernatant of calcium-activated P-PRP induce different phenotypes of human macrophages. Regenerative medicine. 2018;13(4):427-41.
19. Oneto P, Landro ME, Daffunchio C, Douglas Price AL, Carrera Silva EA, Caviglia H, et al. DNA extracellular traps as potential biomarker of chronic haemophilic synovitis and therapeutic perspective in patients treated with PRP: A pilot study. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2022;28(2):351-61
20. Caviglia H, Daffunchio C, Galatro G, Cambiaggi G, Oneto P, Douglas Price AL, et al. Inhibition of Fenton reaction is a novel mechanism to explain the therapeutic effect of intra-articular injection of PRP in patients with chronic haemophilic synovitis. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2020;26(4):e187-e93
21. Caviglia H, Landro ME, Daffunchio C, Galatro G, Douglas Price AL, Salgado P, et al. Platelet Rich Plasma for Chronic Synovitis Treatment in Patients with Haemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2017;23(4):613-9
22. Liou IH, Lu LY, Lin KY, Yu LH, Yang SM, Tsai MY, et al. Combined intra-articular injections of hyaluronic acid and platelet-rich plasma for the treatment of haemophilic arthropathy: A case series study. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2021;27(2):e291-e4
23. Li TY, Wu YT, Chen LC, Cheng SN, Pan RY, Chen YC. An exploratory comparison of single intra-articular injection of platelet-rich plasma vs hyaluronic acid in treatment of haemophilic arthropathy of the knee. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2019;25(3):484-92
24. Teyssler P, Kolostova K, Bobek V. The impact of platelet-rich plasma on chronic synovitis in hemophilia. Acta orthopaedica Belgica. 2014;80(1):11-7
25. Yadav A, Ramasamy TS, Lin S-C, Chen S-H, Lu J, Liu Y-H, Lu F-I, Hsueh Y-Y, Lin S-P, Wu C-C. Autologous Platelet-Rich Growth Factor Reduces M1 Macrophages and Modulates Inflammatory Microenvironments to Promote Sciatic Nerve Regeneration. Biomedicines. 2022; 10(8):1991

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Evaluación de la actividad de los anticoagulantes orales directos en pacientes con distintas situaciones clínicas

Assessment of the activity of direct oral anticoagulants in patients with different clinical situations

Silvina Pons.

Facultad de Farmacia Bioquímica UBA, Bs As, Argentina.

spons@ffyb.uba.ar

Grupo de Trabajo

Dra. Alejandra Scazziota. Laboratorio de Hemostasia, Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA
Dra. María de Lourdes Herrera. Laboratorio de Hemostasia, Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA
Dra. Sofia Aguirre. Laboratorio de Hemostasia, Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA
Dra. Celeste Gentilcore. Laboratorio de Hemostasia, Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA
Dra. Virginia Romañano. Laboratorio de Hemostasia, Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA
Dr. Andrés Brodsky. Servicio de Hematología. Hospital de Clínicas José de San Martín. UBA
Dr. José Ceresetto. Servicio de Hematología. Hospital Británico de Buenos Aires
Dra. Cristina Duboscq. Servicio de Hematología. Hospital Británico de Buenos Aires
Dr. Claudio Rosa. Laboratorio. Hospital Austral
Dr. Paulo Colimodi. Servicio de Hematología. Hospital Austral
Dra. María Esther Aris Cancela. Servicio de Hematología. Hospital Austral
Dr. Gonzalo Garate. Servicio de Hematología. Hospital Alemán
Dra. Carolina Mahuad. Servicio de Hematología. Hospital Alemán

PROYECTOS CAHTALIZAR

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 195-198
Octubre 2024

Palabras claves: DOACs,
generación de trombina,
DOACs genéricos

Keywords: DOACs,
thrombin generation,
generic DOACs

Resumen

La llegada de los anticoagulantes orales directos (DOACs) validados en los ensayos clínicos, con un efecto predecible de dosis fijas, sin la necesidad del control de laboratorio, ofrece ventajas inesperadas para un anticoagulante. No obstante, en pacientes que presentan comorbilidades que influyen fuertemente en la absorción, metabolización o eliminación de los DOACs, salen a la luz las limitaciones de la estrategia de dosis fijas, que no tienen en cuenta la variabilidad del nivel de fármaco entre los distintos pacientes. Actualmente se comercializan las fórmulas genéricas de DOACS, más accesibles a todos los pacientes. Por ello, nuestro primer objetivo es determinar los rangos terapéuticos y el potencial hemostático de los pacientes en tratamiento con DOACs, que se encuentran en situaciones críticas que alteran la absorción, el metabolismo y/o la eliminación del anticoagulante. Además, se comparará el comportamiento bioquímico de los DOACs genéricos con la droga original.

Abstract

The introduction of direct oral anticoagulants (DOACs), validated in clinical trials, has brought predictable fixed-dose effects without the need for laboratory monitoring. However, limitations arise when treating patients with comorbidities that significantly impact DOAC absorption, metabolism, or elimination. Fixed-dose strategies do not account for the variability in drug levels among different patients. Currently, generic DOAC formulations are available, making them more accessible to all patients. Our primary objective is to determine therapeutic ranges and the hemostatic potential of DOAC-treated patients in critical situations that affect drug absorption, metabolism, and/or elimination. Additionally, we will compare the biochemical behavior

of generic DOACs with the original drug.

Introducción

La búsqueda del anticoagulante ideal implica un desafío para la industria farmacéutica que intenta mejorar los puntos débiles de los anticoagulantes tradicionales, empleando fármacos que actúan sobre enzimas específicas de la coagulación. Así surgen los anticoagulantes orales directos (DOACs) que inhiben, ya sea a la trombina como el Dabigatran, o al Factor Xa (FXa) como el Rivaroxaban, el Apixaban y el Edoxaban, entre otros xabanes; cuya eficacia y seguridad se ha comparado con los anticoagulantes antivitamina K (AVK). Los DOACs comenzaron a emplearse en el año 2008 en Europa, cuando fueron aprobados para su uso en prevención primaria del tromboembolismo venoso (TEV) en cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla. Años más tarde fueron aprobados en Estados Unidos para la prevención de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), y luego para prevención secundaria de enfermedad tromboembólica venosa[1]. En todos los casos demostraron ser tan efectivos como los AVK, pero con menor incidencia de hemorragia intracraneal, si bien el sangrado gastrointestinal se incrementó en algunos casos.

Estas drogas salieron al mercado con la ventaja de no necesitar monitoreo de laboratorio debido a su farmacodinamia y farmacocinética predecibles, aunque en ciertos escenarios clínicos, sea necesario conocer la concentración de la droga en sangre[2,3].

Las pruebas globales como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) no son suficientemente sensibles para medir la actividad de los DOACs, que depende de la dupla reactivo/coagulómetro. Por este motivo, es difícil la estandarización entre los distintos laboratorios, generando un grave problema en la atención de pacientes en unidades de emergencia, dado que las pruebas de rutina no permiten conocer el estado de anticoagulación del paciente para afrontar algún procedimiento invasivo o cirugía. En cambio, las pruebas específicas, como la determinación del tiempo de trombina diluido para Dabigatran y la actividad anti FXa para Apixaban y Rivaroxaban, permiten conocer la concentración plasmática de la droga[4].

Por otra parte, resulta beneficioso conocer durante el tratamiento, el efecto que produce el DOAC sobre el balance hemostático del paciente. Para ello empleamos una prueba global como la de Generación de Trombina (GT), que evalúa la capacidad total del plasma para producir trombina en respuesta a un determinado estímulo, que generalmente es el factor tisular. Esta prueba evidencia la variabilidad en la respuesta interindividual a los DOACs, y proporciona más información sobre el perfil hemostático del paciente, que las pruebas que determinan sólo la concentración de la droga.

A diferencia de los AVK que mantienen un estado de anticoagulación constante durante el día, la distinta farmacocinética de los DOACs hace que las concentraciones varíen a partir de la toma del fármaco, alcanzando un pico máximo entre 2 y 4 horas posteriores a la toma, y una caída rápida de actividad ya que la vida media varía entre 5 y 17 horas. Esto obliga a conocer el tiempo transcurrido entre la última toma y la extracción de sangre, para poder interpretar los resultados del laboratorio.

Después de décadas de enfatizar la importancia del monitoreo de los AVK, la medición del efecto de los anticoagulantes se ha arraigado en la práctica clínica. Sin embargo, la llegada de los DOACs validados en los ensayos clínicos, con un efecto predecible de dosis fijas, sin la necesidad del control de laboratorio, ofrece ventajas inesperadas para un anticoagulante[5]. No obstante, en pacientes que presentan comorbilidades que influyen fuertemente en la absorción, metabolización, o eliminación de los DOACs, salen a la luz las limitaciones de la estrategia de dosis fijas, que no tienen en cuenta la variabilidad del nivel de fármaco entre los distintos pacientes[6]. Esto despierta algunos interrogantes en tiempos donde la ciencia persigue tratamientos farmacológicos personalizados, guiados por la medicina basada en la evidencia, de acuerdo con el perfil clínico de cada paciente. Por ello, en circunstancias específicas que ocurren en la vida real y que no están contempladas en los estudios poblacionales, puede ser útil evaluar la exposición de estos pacientes al anticoagulante a través de una prueba cuantitativa, confiable y precisa[7,8]. Una vez obtenido el resultado del nivel plasmático del DOAC, una limitación importante para el médico tratante es la ausencia de rangos terapéuticos formalmente validados, que permitan evaluar el resultado obtenido del paciente en cuestión. Actualmente contamos con rangos propios obtenidos de nuestros trabajos

de investigación. Son rangos observados, basados en valores plasmáticos de pacientes con FANV y pacientes con tromboembolismo venoso, clínicamente estables y que en ese momento estaban recibiendo dosis fijas del anticoagulante. Además, disponemos de valores umbrales de DOACs, por debajo de los cuales aumenta el riesgo de trombosis, y también valores más altos asociados con hemorragias. Sin embargo, no está claro, si en estos casos, donde los niveles plasmáticos están por fuera de los valores esperados, cambiar la dosis por otra que no ha sido estudiada, mejoraría la situación[9]. En resumen, las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas aumentan la posibilidad de alterar el riesgo-beneficio en pacientes individuales, haciendo del monitoreo de laboratorio una herramienta indispensable en las situaciones críticas de la vida real[10].

Actualmente algunos laboratorios farmacéuticos en Argentina han comenzado a producir y comercializar anticoagulantes orales genéricos de rivaroxaban y apixaban, cuyo precio es más accesible que la droga original y por consiguiente aumenta su prescripción en nuestro medio. Si bien un medicamento genérico se lanza a la venta sólo cuando ha cumplido los mismos requisitos que el de referencia, es importante estudiar su efecto en los pacientes de la vida real y en particular en los pacientes que no se ajustan a las dosis fijas establecidas.

Hipótesis

- La asociación entre la concentración de un DOAC y el resultado clínico, está influido por las covariables farmacocinéticas de los pacientes, como la edad, comorbilidades, alteraciones en el metabolismo o medicaciones asociadas.
- Las pruebas de coagulación sensibles y específicas determinan los niveles plasmáticos en el pico y en el valle de actividad de los DOACs, mientras que la generación de trombina establece el potencial hemostático de estos pacientes anticoagulados.
- El tratamiento con DOACs genéricos modifica las pruebas bioquímicas en forma similar a la droga original, en los pacientes que se encuentran en situaciones clínicas especiales.

Objetivos

- Determinar los rangos terapéuticos y el potencial hemostático de los pacientes en tratamiento con DOACs, que se encuentran en situaciones críticas que alteran la absorción, el metabolismo y/o la eliminación del anticoagulante.
- Comparar el comportamiento bioquímico de los DOACs genéricos con la droga original.

Materiales y métodos

Población

Se identificará a pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, que se encuentren en tratamiento anticoagulante, durante un mínimo de 7 días, con apixaban o rivaroxaban, en sus versiones original o genérica, que concurran para su atención al consultorio del Servicio de Hematología del Hospital de Clínicas. También se recibirán muestras de pacientes de los hospitales Austral, Británico y Alemán, de los médicos que participan en el proyecto. Todos los pacientes que se recolecten deberán cumplir con los criterios de inclusión y de exclusión de este proyecto, que se detallan a continuación.

Criterios de inclusión

- Pacientes con pesos extremos (IMC <20 kg/m² e IMC >40 kg/m²).
- Pacientes con tromboembolismo venoso asociado a cáncer.
- Pacientes con fibrilación auricular no valvular y clearence de creatinina menor a 30 mL/min.
- Pacientes en tratamiento prolongado por enfermedad tromboembólica (6 meses post el evento) que reciben baja dosis: 10 mg/día de rivaroxaban o 2,5 mg/12 hs de apixaban.
- Pacientes mayores de 80 años con IMC<20kg/m²
- Pacientes con cirugía bariática o resección intestinal que pudiese comprometer la absorción de la droga.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas o puérperas

Diseño

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, descriptivo, no intervencionista.

Los datos de los sujetos serán recabados por los médicos de los distintos hospitales que participan en el protocolo. Se registrarán datos antropométricos: edad, sexo biológico, peso y altura; antecedentes de enfermedad y datos clínicos: diabetes, hipertensión arterial y cardiopatías; medicación actual:

protectores gástricos, amiodarona, antibióticos, antimaláricos, fluconazol, ketonazol, aspirina, clopidogrel y ticagrelor; y analítica de laboratorio: hemograma, función renal y hepática. Respecto a los DOACS se va a recabar la siguiente información: tipo de DOAC, dosis, marca comercial, motivo de anticoagulación y las complicaciones de sangrado o de trombosis durante el seguimiento/tratamiento anticoagulante.

Procedimientos

Extracción de sangre: se realizará en dos oportunidades: En el valle: para Apixaban, a las 12 hs de la última dosis y para Rivaroxaban, a las 24 hs de la última dosis. En el pico: para cualquiera de los DOACs, a las 3 horas después de recibida la dosis.

Los diferentes tiempos de extracción obedecen a que el rivaroxaban se administra una sola vez al día y el apixaban, en dos tomas diarias. La sangre se recogerá sobre citrato de sodio 0.11 M, luego se centrifugará a 3500 rpm durante 15 minutos y se separará en alícuotas que se conservan a -70ºC hasta ser procesadas.

Métodos de laboratorio

Pruebas globales de coagulación:

TP empleando tromboplastina tisular, APTT empleando fosfolípidos y activador de sílica, Tiempo de Trombina empleando trombina de origen humano.

Test de Generación de Trombina:

Empleando como activador Factor Tisular de concentración 5 pM. Se evaluarán los distintos parámetros: lag time (segundos), pico (nmoles de trombina), potencial endógeno de trombina (nmoles de trombina/seg).

Dosaje de la actividad de los DOACs:

Determinación de la actividad anti FXa por método cromogénico empleando calibradores y controles específicos ya sea para Rivaroxaban o Apixaban.

Pruebas bioquímicas:

Evaluar la función renal y estimar el clearence de creatinina por la fórmula Cockroft- Gault (urea, creatinina) y función hepática (bilirrubina total, directa, TGO, TGP, FAL).

Estudio estadístico

Se calcularán medidas de tendencia central y de dispersión para variables numéricas y porcentaje para categóricas. Se calcularán los intervalos de confianza para el 95% al promedio de las variables de resultado primario.

Para comparar grupos se utilizará test de Student o de Mann-Whitney para muestra independientes para variables numéricas y test de Chi cuadrado para variables categóricas o la prueba exacta de Fisher en caso de tener valores esperados pequeños. Se empleará test de análisis de varianza (ANOVA) para variables cuantitativas independientes y test de Barlett para la regresión lineal y las correlaciones. Se considerará un alfa de 0,05.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom J. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues. Lancet 2020; 396:1767-76.
2. Chan N, Sager P, Lawrence J, et al. Is there a role for pharmacokinetic/pharmacodynamic- guided dosing for DOACs? American Heart Journal. 2018; 199:59-67.
3. Van der Linden L, Hias J, Vanassche T. The value and limitations of new oral anticoagulant plasma level assessments. European Heart Journal Supplements. 2022;24 (Suppl A): A32–A41.
4. Scazziota, A. ¿Debemos monitorear? ¿A quién, cómo y cuándo? Elección del reactivo adecuado. Hematología 2016; 20:22-30.
5. Duffull SB. Is the ideal anticoagulant a myth? Expert Review of Clinical Pharmacology, 2012;5:3, 231-236.
6. Ceresetto J, Tajer C, Duboscq C. Recomendaciones de manejo de los anticoagulantes orales directos (DOACs) anti Xa y anti IIa. Medicina (Buenos Aires) 2022;82: 1-55.
7. Kingma J, Burgers D, Monpellier V, et al. Oral drug dosing following bariatric surgery: General concepts and specific dosing advice. Br. J. Clin. Pharmacol. 2021; 87:4563-4579.
8. Bitar ZI, Maadarani OS, Mohsen MJ, et al. Bariatric Surgery can Lower the Efficacy of DOACs. Eur. J. Case Rep. Intern. Med. 2020; 7:001954
9. Roberti R, Iannone LF, Palleria C, et al. Direct Oral Anticoagulants: From Randomized Clinical Trials to Real-World Clinical Practice. Front Pharmacol. 2021; 12:684638
10. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, et al. Update of the international council for standardization in haematology recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. Thromb. Haemost 2021; 121:1008-20.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Relaciones Genotipo-Fenotipo en Hemofilia. Desarrollo y aplicación de herramientas moleculares y bioquímicas para la mejora del diagnóstico y tratamiento de las personas con hemofilia.

Genotype-Phenotype Relationships in Hemophilia. Development and application of molecular and biochemical tools to improve the diagnosis and treatment of people with hemophilia.

Liliana Rossetti[1], Emanuel Sueldo[2], Betiana Ziegler[1], Pamela Radic[1], Martín Abelleyro[1], Carlos De Brasi[1], Alejandra Baques[2], Mirta Arias[2].

[1] Laboratorio de Genética Molecular de la Hemofilia. Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.
[2] Laboratorio de Hematología, Hemostasia, Servicio de Hemofilia. Unidad Asistencial Por más Salud Dr. César Milstein, Buenos Aires, Argentina.

lilianarossetti@yahoo.com.ar
mirtaarias@yahoo.com.ar

PROYECTOS CAHTALIZAR

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 199-204
Octubre 2024

Palabras claves: Hemofilia A,
Genotipo-F8,
factor VIII,
discrepancia entre el ensayo cromogénico y de una etapa.

Keywords: Hemophilia A,
F8-genotype,
factor VIII,
one-stage and chromogenic assay discrepancy.

Introducción

La hemofilia es el trastorno hemorrágico hereditario ligado al cromosoma X más común que afecta uno de cada 5.000 varones en todo el mundo y es causada por variantes deletéreas en el gen del factor VIII de coagulación (F8) y en el gen del factor IX (F9) en la hemofilia A (HA) y la hemofilia B (HB), respectivamente.

Clínicamente resultan indistinguibles, y los niveles de actividad del factor de coagulación en plasma se correlacionan con la severidad clínica de la hemofilia (desarrollo de artropatías, frecuencia de sangrados espontáneos, etc).

La HA o HB severa se asocian con una reducción en la actividad de coagulación del factor VIII (FVIII:C) o factor IX (FIX:C) <1 UI/dL, respectivamente, mientras que las formas moderada y leve con FVIII:C/FIX:C 1-5 UI/dL y 5-40 UI/dL y se presentan con una frecuencia aproximada de 40%, 10% y 50%, respectivamente. La determinación de la actividad del FVIII (FVIII:C) se utiliza en el diagnóstico, clasificación y monitoreo de HA. Categorizar correctamente

al paciente en Hemofilia severa, moderada o leve es importante para seleccionar el tratamiento adecuado.

La determinación puede realizarse por el método Coagulométrico (FVIIIcoag) en una etapa, o por el método Cromogénico (FVIIIcro). Se ha observado que alrededor de un tercio de los pacientes con HA no-severa (HA moderadas y leves) presentan variantes tipo *missense* específicas, que muestran resultados discrepantes entre los niveles de actividad de FVIII (FVIII:C) medidos por ensayo Coagulométrico o por ensayo Cromogénico[1-3]. La determinación temprana de esta reasignación de severidad clínica (de HA moderada-leve a HA severa) por el reconocimiento molecular de la variante *missense* específica tiene un valor muy importante para, optimizar tanto el tratamiento adecuado a las necesidades de cada paciente como la asignación de los recursos indispensables para llevarlo a cabo.

Quizás debido a su leve expresión de fenotipo, los pacientes con HA leve/moderada rara vez son estudiados genéticamente, aunque representan el 40-60% de los casos de hemofilia en todo el mundo. Los escasos datos publicados indican que la forma leve/moderada de hemofilia, muestra diferencias notables con la forma severa en la genética de la población y el recambio mutacional[4,5]. Las variantes fundadoras informadas han sido reportadas predominantemente en pacientes con fenotipo HA leve, sin embargo, ciertos pacientes han mostrado estas mismas variantes asociadas a fenotipos moderado y severo, no quedando muy clara la causa subyacente de esta discrepancia. Recientemente, se han descripto variantes en el gen del receptor de la lipoproteína de baja densidad *(LRP1)*, que media la internalización y subsecuente degradación del FVIII en plasma, constituyendo una vía para el *clearence* del FVIII en circulación, que se asociaron a una diferencia significativa con niveles de FVIII:C aumentado o disminuido, independientes de la influencia del vWF:Ag y del grupo sanguíneo ABO, que podrían explicar las diferencias en la expresión del fenotipo[6,7]. Adicionalmente, dentro de la molécula de FVIII:C, se han identificado dos sitios de unión de alta afinidad para LRP1 en los dominios A2 y A3; y un sitio de baja afinidad en el dominio C2[8], variantes en F8 en estas regiones aminoacídicas podrían también afectar la interacción con LRP1. El SNP: rs1800291, c. 3780C>G ubicado en el exón 14 del *F8*, que predice un cambio de aminoácido p.(Asp1260Glu) en el dominio B del FVIII ha sido descripto como asociado a disminución del nivel de factor en plasma y consecuentemente a un aumento del sangrado en varones y con mayor frecuencia en mujeres[9].

Tomando a la Hemofilia como un trastorno hemorrágico hereditario y congénito, a sus variantes causales y modificadoras, y a su amplia expresión fenotípica como modelo, nuestro objetivo primario es investigar la relación que existe entre la severidad clínica observada en el paciente hemofílico con el análisis de su genotipo *F8* específico y con sus niveles de factor VIII medidos. Primero, identificar y analizar casos de discrepancia experimental en la medición de la actividad del FVIII:C entre dos métodos bioquímicos en pacientes con Hemofilia A (HA) (ensayo de una etapa: coagulométrico FVIIIcoag, y de dos etapas por método cromogénico FVIIIcro) e informar la proporción de pacientes con HA leve, moderada o severa con discrepancias FVIIIcoag-FVIIIcro en nuestra población. En los pacientes con discrepancias evaluar si su categorización inicial (generalmente por el método de rutina FVIIIcoag) en severos (FVIII:C<1 UI/dl), moderados (1-5 UI/dl) ó leves (5-40 UI/dl) se mantiene, ó es necesario una recategorización de la severidad de la enfermedad. Medir el FVIII antigénico (FVIII:Ag) para evaluar su correlación con el valor obtenido por FVIIIcoag y FVIIIcro y desarrollar el análisis teórico *in silico* de la variante, para explicar el posible mecanismo molecular causante de la discrepancia.

Como un objetivo secundario, investigar nuevas variantes polimórficas del tipo SNPs *(single nucleotide polymorphisms)* que podrían influenciar el nivel del factor VIII medido y que permitirán describir posibles mecanismos modificadores del fenotipo clínico en pacientes con variantes recurrentes de HA (ej., *LRP1, F8*).

Metodología

Población estudiada, estudios de hemostasia: Se evaluaron 139 pacientes con diagnóstico de HA entre el año 2013 y 2023, a quienes se les habían realizado estudios de hemostasia que incluyeron, el Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa), Tiempo de Trombina (TT), TTPa en una mezcla 1:1 de plasma del paciente con Pool de Plasma Normal.

Para su clasificación inicial, se realizó el ensayo

coagulométrico de una etapa (FVIIIcoag), el ensayo cromogénico (FVIIIcro); vWF:Ag, en dos plataformas distintas: ACL TOP 300 Instrumentation laboratory y Sysmex CS-2500 Siemens Healthineers y vWF:CoR en un agregómetro AggRAM, Helena Laboratories. La clasificación de la enfermedad se realizó inicialmente por FVIIIcoag (HA Severa, HAs<1.0UI/dL, HA Moderada, HAmod 1.0-5.0UI/dL, HA leve, HAl 5.0-40.0UI/dL). Se definió discrepancia como FVIIIcoag/FVIIIcro≤0.5 ó FVIIIcoag/FVIIIcro≥2.0, correlacionando estos resultados con el fenotipo clínico. Estas tareas de medición de actividad bioquímica del FVIII:C se realizaron en el Laboratorio de Hematología, Hemostasia de la Unidad Asistencial Por más Salud Dr. César Milstein.

Todas las muestras utilizadas fueron tomadas por personal profesional entrenado del servicio de hemofilia, se solicita el consentimiento informado por escrito de todos los participantes del estudio siguiendo estrictamente los requisitos éticos, legales y jurídicos, establecidos en las normas bioéticas nacionales (ANMAT 5330/97) e internacionales (Código de Nuremberg, Declaración de Helsinski y sus modificaciones, Declaración Universal sobre el Genoma Humano y Derechos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO, 11/11/1997). Aprobado por el comité de Ética de los Institutos de Investigaciones de la Academia Nacional de Medicina.

Genotipificación-F8: A partir de ADN genómico extraído de leucocitos[10] se examinó la presencia de variantes en el gen del FVIII *(F8)* mediante amplificación por PCR de todas las regiones codificantes y reguladoras seguido de CSGE (electroforesis en gel sensible a la conformación) y los amplímeros seleccionados se caracterizaron mediante secuenciación de Sanger[11]. La patogenicidad de las variantes encontradas en F8 se clasifican de acuerdo con los criterios de la ACMG (Colegio Americano de Genética Médica y Genómica) utilizando la base de datos internacional de variantes F8, EAHAD (Asociación Europea de Hemofilia y Trastornos Afines). El análisis estructural en 3D de las variantes *missense* se realiza *in silico* utilizando recursos disponibles públicamente. Se aplicará un análisis teórico *in silico* de modelado por homología de la estructura 3D del FVIIIa mutado/no mutado, utilizando acceso on-line a Swiss Model Workspace. Estos estudios se realizaron en el Laboratorio de Genética Molecular de Hemofilia del IMEX-CONICET-ANM.

Resultados

Se realizaron los estudios de hemostasia en los 139 pacientes. A partir de esta evaluación se clasificaron inicialmente 109 pacientes con HA severa y 30 con HA no-severa. Diez de estos pacientes, que representan el 30%, mostraron discrepancia entre los métodos de medición de actividad del factor VIII. Posteriormente, se realizó la genotipificación de esos casos que pertenecen a 8 familias, ya que hay dos pares de hermanos, y asignó la patogenicidad de las variantes encontradas en *F8* según la clasificación y asignación de criterios de la ACMG y utilizando la base de datos internacional de variantes *F8*, EAHAD. Adicionalmente, se realizó el análisis estructural en 3D de las variantes *missense* se realizó *in silico* donde se incluyeron los diez pacientes con HA no-severa de ocho familias que presentaron resultados discrepantes en las muestras, donde nueve casos resultaron FVIIIcoag/FVIIIcro≤0.5 (n=9), y un caso FVIIIcoag/FVIIIcro≥2.0 (n=1).

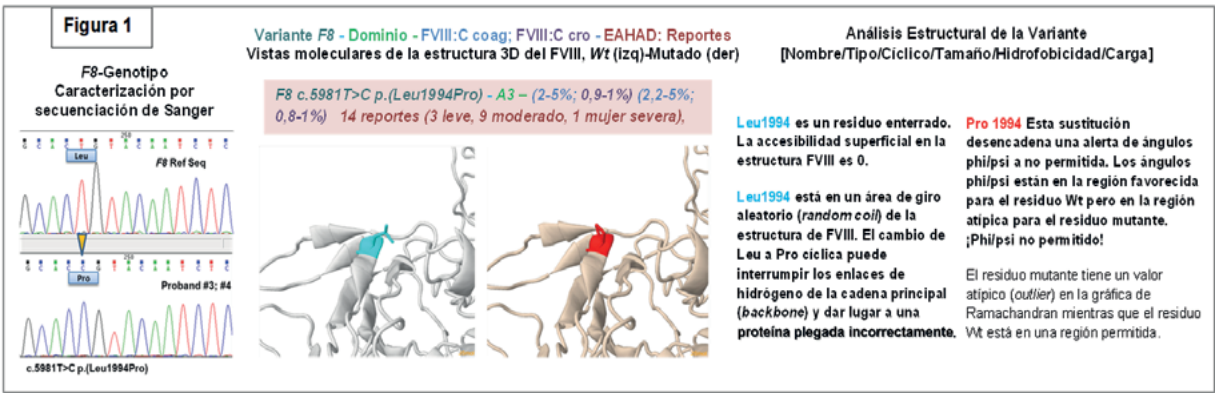
En todos los pacientes se encontraron variantes *missense* causantes de HA y se analizaron los posibles mecanismos subyacentes a la discrepancia mediante el análisis estructural *in silico*.

Se identificaron ocho variantes *missense* causantes de HA no-severa en los 10 pacientes de Argentina: una ubicada en el dominio FVIII-C1 y tres en el dominio FVIII-A3, FVIII-A2, relacionadas a FVIIIcoag/FVIIIcro≤0.5; y el único caso con FVIIIcoag/FVIIIcro≥2.0 se localizó en el dominio acídico a3. El análisis *in silico* reveló diversos tipos de daños estructurales de proteínas en las variantes *missense* (Figura 1), que respaldan su impacto diferencial en la pérdida de función del FVIII y cambios en la región que explican la discrepancia observada en el nivel de FVIIIcoag>FVIIIcro.

Ninguno de ellos se asoció previamente con discrepancia de ensayos en EAHAD (nuestros datos pueden revelar cierto grado de clasificación errónea de la gravedad del fenotipo en HA, que puede estar asociado con la rara aplicación de FVIIIcro y también el acervo genético específico regional de nuestra población). En la Tabla 1 se muestra un análisis completo de la correlación entre genotipo y fenotipo.

En base al nivel de factor por ambos ensayos y a la caracterización genotípica y fenotípica de los pacientes se predijo con mayor exactitud permitió re-categorizar el grado de severidad de la HA asociada a cada paciente individual, para asignar correctamente el tratamiento más adecuado en cada caso específico.

Figura 1.



Perspectivas y Conclusiones

En cuanto al impacto primario del proyecto, éste se relaciona a la provisión de información valiosa y temprana para el médico hematólogo en el tratamiento de la hemofilia.

El 30% de los pacientes con HA no severa mostraron discrepancias entre los ensayos. Potencialmente, la desestabilización del heterotrímero del FVIIIa y la pérdida prematura de la actividad del cofactor podrían ser inducidas por las variantes sin-sentido halladas en F8 implicadas en FVIIIcoag/FVIIIcro y, en el caso de FVIIIcro/FVIIIcoag, posiblemente puedan tener un efecto directo sobre la unión del FVIII al vWF. Concluimos que los pacientes con hemofilia no-severa podrían beneficiarse si se incluye el ensayo cromogénico en el diagnóstico y clasificación de la severidad de la hemofilia, y también podría ayudar a individualizar el grupo de pacientes que podrían recibir un tratamiento de reemplazo temprano.

El objetivo general a largo plazo del presente Proyecto es elaborar un Protocolo de Análisis Molecular para las personas con hemofilia y sus familias, integrando estos resultados para refinar el diagnóstico fenotípico, interpretando las bases moleculares de la discrepancia en el ensayo de actividad del FVIII:C, para re-categorizar el grado de severidad de la HA asociada a cada paciente individual, para asignar correctamente el tratamiento más adecuado en cada caso específico. Con perspectiva a futuro compilar en una base de datos de acceso público las variantes *missense* discrepantes ya estudiadas en la literatura y en este estudio, con la evidencia específica en cada caso y la severidad asignada.

Asimismo, incorporar factores genéticos modificadores del fenotipo hemofílico de significación regional que le permita al profesional involucrado en su asistencia médica contar con información clave para tomar las mejores decisiones terapéuticas que puedan ofrecerse y de asesoramiento genético en cada caso específico, optimizando así los recursos (siempre limitados) de nuestros sistemas de salud locales.

El valor potencial de este trabajo es que a partir del estudio genético de pacientes con HA de nuestra población (genotipo del *F8* y nuevos marcadores ej., *LRP1, F8*), se logre predecir con mayor precisión el fenotipo de una persona con hemofilia, y en el futuro, al conocer su perfil genético al nacer o lo más tempranamente posible, permita prever las posibles complicaciones clínicas que va a tener y personalizar apropiadamente su tratamiento.

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

Tabla 1. Características Bioquímicas & Moleculares de una serie de pacientes argentinos con HA que muestran discrepancia en ensayos de FVIII:C

Paciente# Edad	F8 región / FVIII-Dominio	F8-variante†	Tipo de Variante / ACMG-class††	FVIII:C [%] Coag	FVII-I:C [%] Cro	Base de Datos EAHAD F8 †††† Reportes & Características
# 1 53	exón 11 / A2	**c.1618C>T p.(Pro540Ser)**	**Missense / patogénica**	**2.3 HAm**	**0.7 HAs**	1 caso reportado Pro540Ser: moderado. FVIII:C, presume Coag: 4%
# 2 71	exon 13 / A2 exon 14 / B	**c.2043G>C p.(Met681Ile)** c.3864A>C p.(Ser1288=)	**Missense / patogénica** Sinónima / benigna	**30 HAl**	**15 HAl**	8 casos reportados Met681Ile: 8 leve. FVIII:C, presume Coag: rango 14-33%
#3 82	exon 14 / a3 intron 3 / A1 intron 13 / A1 exon 14 / B	**c.5093T>C p.(Ile1698Thr)** c.389-9C>T c.2114-100A>G c.3888G>A p.(Leu1296=)	**Missense / patogénica** Intrónica/ benigna Intrónica/pb_ benigna Sinónima / pb_ benigna	**7 HAl**	**14 HAl**	8 casos reportados Ile-1698Thr: 6 leve, 2 moderado FVIII:C, presume Coag: rango 2-26%
#4 31	exon 16 / A3 exon 14 / B	**c.5399G>A p.(Arg1800His)** c.3780C>G p.(Asp-1260Glu)	**Missense / patogénica** Missense/benigna	**2 HAm**	**0.8 HAs**	76 casos reportados Arg1800His: 15 leves, 49 moderado, 12 severos. FVIII:C presume Coag rango <1-10%
#5 29	exon 16 / A3 exon 14 / B	**c.5399G>A p.(Arg1800His)** c.3780C>G p.(Asp1260Glu)	**Missense / patogénica** Missense/benigna	**2.2 HAm**	**1 HAs**	76 casos reportados Arg1800His: 15 leves, 49 moderado, 12 severos. FVIII:C presume Coag rango <1-10%
#6 54	exon 16 / A3 exon 14 / B	**c.5508G>T p.(Trp1836Cys)** c.3780C>G p.(Ser1288=)	**Missense / probablemente_ patogénica** Sinónima / benigna	**8 HAl**	**2 HAm**	Trp1836Cys no reportada.
#7 56	exon 18 / A3 intron 18 / A3 exon 14/ B	**c.5981T>C p.(Leu1994Pro)** c.5998+91T>A c.3864A>C p.(Ser1288=)	**Missense / patogénica** Intrónica/ benigna Sinónima / benigna	**2 HAm**	**0.9 HAs**	14 casos reportados Leu-1994Pro: 3 leve, 9 moderado, 1 mujer severa. FVIII:C, presume Coag: rango 1-8%
#8 51	exon 18 / A3 intron 18 / A3 exon 14 / B	**c.5981T>C p.(Leu1994Pro)** c.5998+91T>A c.3864A>C p.(Ser1288=)	**Missense / patogénica** Intrónica / benigna Sinónima / benigna	**2.2 HAm**	**0.8 HAs**	14 casos reportados Leu-1994Pro: 3 leve, 9 moderado, 1 mujer severa. FVIII:C, presume Coag: rango 1-8%
#9††† 53	exon 21 / C1	**c.6246C>A p.(Ser2082Arg)**	**Missense / patogénica**	**5 Ham**	**2.5 HAm**	La misma variante Ser2082Arg predicha por otro cambio de base (C>G) asociado con HA leve. FVIII:C presume coag 18%
#10 48	exon 23 / C1 exon 14/ B	**c.6545G>A p.(Arg2182His)** c.3864A>C p.(Ser1288=)	**Missense / patogénica** Sinónima / benigna	**1.1 HAm**	**0.2 HAs**	67 casos reportados Arg2182His: 1 leve, 23 moderado, 41 severo. FVIII:C, presume Coag: rango <1-6%

†Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclatura recomendada; RefSeq F8: NG_011403.1; F8 mRNA: NM_000132.3, Proteína FVIII: NP_000123.1. ††Clasificación de patogenicidad de las variantes recomendada por el ACMG (Richards et al, Genet Med 2015, 17: 405-24): (i) patogénica, (ii) probablemente_ patogénica, (iii) significado incierto, (iv) probablemente _benigna, (v) benigna. La variante asociada a la causa de HA se indica resaltada. ††† Mostró un inhibidor FVIII de alta respuesta (9.7 BU/dL). †††† Pacientes #4-#5 y #7-#8 son hermanos (mismos padres). ††††† Base de datos de Variantes del F8, EAHAD (http://f8-db.eahad.org/), accedida online 29/01/2024.

Bibliografía

1. Potgieter JJ, Damgaard M, Hillarp A. One-stage vs. chromogenic assays in haemophilia A. European Journal of Haematology 94 Suppl. 77: 38–44.
2. Pavlova A, Delev D, Pezeshkpoor B, y col. Haemophilia A mutations in patients with non-severe phenotype associated with a discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assays. Thromb Haemost 2014; 111: 851–861.
3. Al Moosawi M, Nicolson H, Wong SKW, y col. Treatment changes in hemophilia A with chromogenic factor VIII assay implementation. Res Pract Thromb Haemost. 2023 Mar 4;7(2):100098. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100098. eCollection 2023
4. Lassalle F, Marmontel O, Zawadzki C, y col. Recurrent F8 and F9 gene variants result from a founder effect in two large French haemophilia cohorts. Haemophilia. 2018 Jul;24(4):e213-e221.
5. Lannoy N, Lambert C, Vikkula M, y col. Overrepresentation of missense mutations in mild hemophilia A patients from Belgium: founder effect or independent occurrence? Thromb Res. 2015 Jun;135(6):1057-63.
6. Marchetti G, Lunghi B, Legnani C, y col. Contribution of low density lipoprotein receptor-related protein genotypes to coagulation factor VIII levels in thrombotic women.
7. Vormittag R, Bencur P, Ay C, y col. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 polymorphism 663 C > T affects clotting factor VIII activity and increases the risk of venous thromboembolism. J ThrombHaemost. 2007 Mar;5(3):497-502.
8. Bittar LF, Siqueira LH, Orsi FA, y col. Genetic variations in sites of affinity between FVIII and LRP1 are not associated with high FVIII levels in venous thromboembolism. Sci Rep. 2015 Mar 18;5:9246.
9. Scanavini D, Legnani C, Lunghi B, y col. The factor VIII D1241E polymorphism is associated with decreased factor VIII activity and not with activated protein C resistance levels. Thromb Haemost. 2005 Mar;93(3):453-6.
10. Lahiri DK, Nuremberg JI. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. Nucl Acids Res 1991, 19: 5444.
11. Rossetti LC, Radic CP, Candela M, y col. Sixteen novel haemophilia A causative mutations in the first Argentinean series of severe molecular defects. Haematologica. 2007, 92(6): 842-5.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Optimizando el análisis de las plaquetas en la práctica diaria: recuento e índices plaquetarios.

Optimizing platelet analysis in daily practice: platelet count and indices.

Juan Pablo Frontroth.

Laboratorio de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Oncología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Bs. As, Argentina.

jfrontroth@garrahan.gov.ar

TALLER 2 - GRUPO DE TRABAJO "ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS PLAQUETAS" PLAQUETAS: AVANCES EN LA AUTOMATIZACIÓN CON LA MIRADA EN EL MICROSCOPIO

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 205-207
Octubre 2024

Palabras claves: plaquetas,
índices plaquetarios,
recuento plaquetario.

Keywords: platelets,
platelet índices,
platelet count.

Introducción

El recuento plaquetario es esencial tanto en Hematología Clínica como en investigación. La precisa enumeración de plaquetas es crítica no sólo para ayudar en el diagnóstico y tratamiento de una variedad de alteraciones clínicas, sino también como una herramienta fundamental para la preparación de concentrados plaquetarios, plasma rico en plaquetas (PRP) o estandarizar recuentos plaquetarios en sangre entera.

Existen cuatro métodos principales de recuento plaquetario y estos son: 1) recuento manual utilizando microscopía de contraste de fase, 2) análisis por impedancia, 3) análisis por dispersión de luz/fluorescencia y 4) recuento inmunológico por citometría de flujo.

Recuento plaquetario manual:

Aunque los métodos manuales han sido grandemente reemplazados por instrumentos automatizados, aún se utilizan en laboratorios no especializados en los que se busca obtener un recuento confiable, e incluso en laboratorios de investigación, en los que no se cuenta con instrumentos especializados. También se observa su uso en el laboratorio clínico cuando los recuentos son muy bajos o existen plaquetas de tamaño atípico presentes. El método de referencia internacional aún se lleva a cabo utilizando microscopía de contraste de fase y fue establecido por el Comité Internacional para la Estandarización en Hematología (ICSH). A este efecto, se utilizan muestras de sangre entera anticoaguladas con EDTA, las cuales son diluidas en un una solución que permite lisar los glóbulos rojos. Para el recuento, se utiliza una cámara de Neubauer que permite contar las partículas en un volumen preciso[1].

Recuento plaquetario por impedancia:

El método por impedancia fue descripto por Wallace Coulter[2]. En este método se considera que las células biológicas son partículas no conductoras de la electricidad. Cuando una célula sanguínea pasa por una apertura particular, suspendida en una solución electrolítica, el cambio en la impedancia eléctrica es

detectado. Cada sencilla célula genera una señal de impedancia, la cual es proporcional al volumen de la célula detectada. Este es el principio por el cual el método permite contar y evaluar el tamaño de cada célula. En un principio, esta tecnología no permitía diferenciar las plaquetas y su recuento debía efectuarse en PRP. A partir de los años 70, las mejoras en tecnología permitieron discriminar las plaquetas de los glóbulos rojos y blancos provenientes de una misma muestra. Idealmente, las células deberían pasar por la apertura de una en una, sin embargo puede ocurrir que más de una célula ocupe la zona de detección, en un fenómeno llamado "coincidencia", lo cual produce un error. El desarrollo de mejores perfiles hidrodinámicos resolvió los problemas de conteos simultáneos y permitió una diferenciación más precisa entre los diferentes componentes celulares sanguíneos.

Los partículas entre 2 y 12 femptolitros (fL) son contadas como plaquetas. En realidad, se utilizan tres zonas de recuento. Una que está por debajo del límite inferior y va de 2 a 6 fL y la superior de 12 a 30 fL. El propósito de estos tres umbrales es el de intentar distinguir las plaquetas de los glóbulos rojos pequeños en la zona superior y de los restos celulares en la zona inferior. El parámetro P-LCR es una razón entre las plaquetas de tamaño normal y las de tamaño grande.

Los analizadores que utilizan las medidas de impedancia son capaces de dar un recuento bastante preciso hasta los $20x10^9$/L. Por debajo de ese nivel, los contadores por impedancia son menos precisos. Como mencionamos antes, una de las desventajas de los contadores que utilizan impedancia es la dificultad en distinguir plaquetas grandes de glóbulos rojos microcíticos o esquistocitos. En presencia de estos últimos, se podrían presentar falsos incrementos en los recuentos plaquetarios. Otras causas de falso incremento en el recuento plaquetario pueden ser fragmentos de glóbulos blancos, inmunocomplejos o bacterias. Por el contrario, falsos recuentos disminuidos se pueden presentar en presencia de plaquetas gigantes, microagregados plaquetarios o satelitismo. La gran ventaja de estos métodos es que son rápidos y a un bajo costo.

Recuento plaquetario por método óptico

Los métodos de recuento que utilizan el análisis de dispersión óptica de la luz utilizan una base de citometría de flujo. Las plaquetas son cuantificadas y su tamaño evaluado en un sistema en el que las células suspendidas en un diluyente adecuado, pasan a través de un haz laser. La dispersión de la luz es medida en un ángulo determinado. Esto permite evaluar el número de pulsos eléctricos generados en proporción al número y volumen de la célula analizada. Para mejorar la discriminación de las plaquetas, otros instrumentos utilizan una doble detección de la dispersión de luz. Las dos medidas de dispersión son convertidas a volumen (tamaño plaquetario) e índice de refracción (densidad plaquetaria). Esto incrementa la capacidad de distinguir incluso plaquetas grandes de los glóbulos rojos microcíticos.

Recuento plaquetario por método óptico y fluorescencia

Una modificación al método de recuento por impedancia, es el agregado de una sustancia fluorescente que tiñe el ARN/ADN de células reticuladas, membranas plaquetarias y gránulos. Esta técnica permite la cuantificación simultánea de reticulocitos, eritrocitos y plaquetas fluorescentes. La detección se realiza por medio de un laser y permite no sólo la exclusión de partículas que no son plaquetas, sino que también incluye en el recuento las plaquetas grandes o gigantes.

Recuento inmunológico de plaquetas

Con el advenimiento cada vez mayor de la citometría de flujo, se han desarrollado algunos métodos para el recuento de plaquetas. Básicamente, una muestra de sangre entera anticoagulada con EDTA se incuba con un anticuerpo monoclonal dirigido contra un receptor de membrana plaquetaria, conjugado con un fluorocromo, como isotioacianato de fluoresceína (FITC). Habitualmente los anticuerpos monoclonales utilizados están dirigidos contra la glicoproteína Ib (CD42), IIb (CD41) ó IIIa (CD61), ambos marcadores de membrana plaquetaria.

La forma de evaluación para el recuento se basa en la relación de cuentas entre los glóbulos rojos y los eventos contados como plaquetas.

Este método ha sido adoptado por el ICSH como método de referencia[3].

Índices plaquetarios

Como mencionáramos, los métodos que utilizan impedancia detectan partículas mediante el incremento de la impedancia eléctrica cuando una célula pasa a través de una abertura en un citómetro.

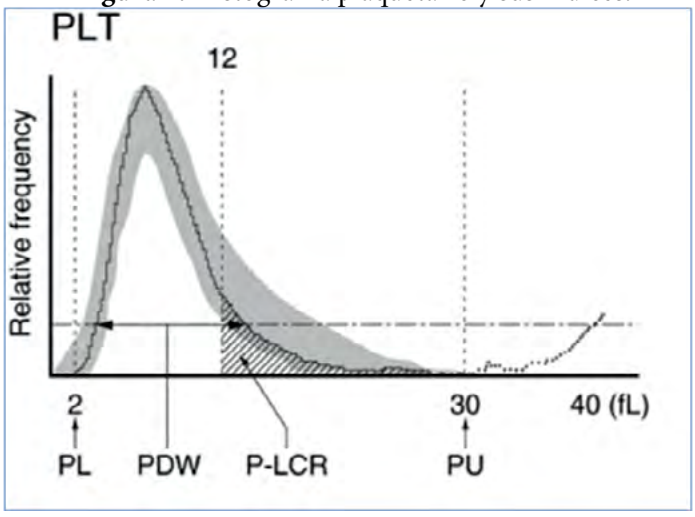
De esta manera, las plaquetas son estimadas por su tamaño, ya que la señal eléctrica es proporcional al volumen de la célula. Así, los contadores más utilizados calculan el número de plaquetas contando partículas en un rango determinado de tamaño. En este rango de tamaño, se genera un histograma con una curva de distribución que es la base del cálculo para los índices plaquetarios[4].

Volumen plaquetario medio (MPV)
El volumen plaquetario medio representa la media del tamaño plaquetario. Se determina como la media aritmética de los tamaños plaquetarios provenientes del histograma obtenido. Este parámetro es una medida calculada por el instrumento. Su intervalo de referencia es de 7.4 a 10.4 fL.

Plaquetocrito (Pct)
Este índice mide la masa total de plaquetas como un porcentaje del volumen que estas ocupan en la sangre. Su intervalo de referencia varía entre 0.20 a 0.36%.

Ancho de distribución de plaquetas (PDW)
Esta es una medida de la variabilidad o heterogeneidad en el tamaño de las plaquetas. Se define como el ancho de distribución a un nivel de 20% de frecuencia o calculada como la desviación estándar del volumen plaquetario x 100. Sus valores de referencia varían de 9 a 14 fL.
Es de notar, que los índices plaquetarios son algo variables según la tecnología utilizada y pueden presentar diferentes intervalos de referencia. También se debe estar atentos a los cuidados necesarios para la obtención, almacenamiento y tiempos hasta el análisis de las muestras.
La figura 1 muestra los índices plaquetarios derivados del histograma.

Figura 1. Histograma plaquetario y sus índices.



PL: Límite inferior de discriminación para la distribución de tamaño plaquetario
PDW: Ancho de distribución de plaquetas
P-LCR: Relación plaqueta normal/plaqueta grande
PU: Límite superior de discriminación para la distribución de tamaño plaquetario

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Harrison P, Briggs C, Burr ML. Platelet counting. Methods Mol Biol 2004; 272:29-46.
2. Coulter WH. Means for counting particles suspended in a fluid. 1953. US patent 2656508.
3. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Expert Panel on Cytometry and International Society of Laboratory Haematolgy (ISLH). Task Force on Platelet Counting. Platelet Counting by the PLT/RBC ratio—a reference method. Am. J. Clin. Pathol. 2000; 115(3): 460–464.
4. Patterson, K. Platelet parameters generated by automated blood counters. CME Bull. Haematol. 1997;1: 13–16.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Plaquetas reticuladas circulantes: ¿un nuevo marcador? Aspectos del análisis y su utilidad clínica.

Reticulated platelets ¿a new biomarker? Aspects of the analysis and clinical utility.

Fernanda Medina.

Instituto de Cardiología de Corrientes "Juana Francisca Cabral", Corrientes, Argentina.

mfermedina2014@gmail.com

TALLER 2 - GRUPO DE TRABAJO "ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS PLAQUETAS" PLAQUETAS: AVANCES EN LA AUTOMATIZACIÓN CON LA MIRADA EN EL MICROSCOPIO

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 208-215
Octubre 2024

Palabras claves: plaquetas reticuladas, fracción de plaquetas inmaduras, FPI.

Keywords: reticulated platelets, immature platelets fraction, IPF.

Introducción

Las plaquetas reticuladas (PR) son la fracción plaquetaria más joven liberada a la circulación y reflejan la actividad de la megacariopoyesis en la médula ósea (MO). Estas plaquetas contienen una cantidad residual de ARN de megacariocitos. Por lo tanto, presentan mayor contenido de ARN que las maduras, un mayor volumen celular, gránulos más densos, niveles más altos de marcadores de activación de superficie y se cree que son más reactivas. Son denominadas PR, en analogía con los reticulocitos en la eritropoyesis. Este ARN cumple funciones en la síntesis de componentes proteicos lo que contribuiría a la mayor reactividad que se les atribuye a las mismas. Su vida media, a diferencia de las plaquetas maduras, es menor a 24 h, por lo que pueden ser utilizadas como marcador de actividad de la MO, mientras que las plaquetas maduras persisten en la circulación durante 7 a 10 días[1,2].

Si bien las PR son más grandes que las plaquetas maduras, es importante notar que estas mediciones se realizaron en condiciones de un mayor recambio plaquetario, momento en el cual aumenta la ploidía de los megacariocitos. En estado estacionario de producción y depuración de plaquetas, no es tan clara esta asociación. Las PR no son necesariamente plaquetas grandes[1,3].

En pacientes normales, la tasa de producción plaquetaria tiene como objetivo mantener constante el número de plaquetas circulantes, pero en condiciones de estrés se liberan de los megacariocitos en una etapa más inmadura, lo que da como resultado un aumento de PR en circulación[3].

En respuesta a la trombocitopenia, la producción de plaquetas puede acelerarse hasta 10 veces más[3].

Las plaquetas representan la etapa terminal de la megacariopoyesis, en una secuencia compleja de eventos que está regulada por varios factores de

crecimiento y citoquinas, de las cuales la trombopoyetina (TPO) es la más importante. La TPO estimula el número, tamaño, ploidía de las células megacariocíticas y es un regulador clave de la concentración de plaquetas en la circulación[2].

En la actualidad, es posible cuantificar de manera rápida y automatizada las PR mediante la fracción de plaquetas inmaduras (FPI)[4].

Aspectos preanalíticos

Las plaquetas se pueden activar fácilmente, por lo tanto, para realizar ensayos plaquetarios in vitro, es importante asegurarse que la recolección de muestras no conduzca a la activación plaquetaria[1]. Las medidas de FPI se realizan en forma simultánea con la determinación del hemograma, generalmente en muestras de sangre entera usando K2-EDTA como anticoagulante. La estabilidad y temperatura de almacenamiento dependen del método; a temperatura ambiente todos son estables las primeras 6-8 h posteriores a la recolección. Sin embargo, varios estudios probaron que las medidas de FPI no sufren alteraciones en 24-48 h[1,2,5,6].

Procedimientos de análisis de las PR

- **Citometría de flujo (CMF):** es el método de referencia para el análisis de PR; sin embargo, la falta de estandarización analítica dificulta la comparación de los resultados obtenidos en laboratorios distintos, utilizando diferente instrumental. Se han identificado muchos factores que contribuyen a este problema analítico: el tipo y concentración de tinte fluorescente, el tiempo y temperatura de incubación, la fijación, el tratamiento con ARNasa y el análisis de datos. Uno de los principales problemas es la unión no específica de ARN al tinte fluorescente, lo que da como resultado una tinción de fondo, que depende del tamaño y gránulos densos de las PR. Este problema puede resolverse optimizando las condiciones del ensayo y en particular, aplicando un proceso de activación bidimensional[2].
  Se utilizan fluorocromos de unión a ácidos nucleicos como naranja de tiazol (TO) o SYTO13. TO en combinación con anticuerpos específicos de plaquetas como CD41 y CD61 mejoran la precisión para contar PR. SYTO13 tiene la ventaja de mostrar una alta estabilidad a lo largo del tiempo. Sin embargo, es importante señalar que ambos colorantes pueden producir una marcación no específica, por la tinción de mitocondrias o gránulos densos[1].
  Incluso si estuviera estandarizada la CMF, esta presenta la desventaja de ser una metodología compleja que difícilmente va a estar disponible para la atención del paciente las 24 h[2].
- **Analizadores totalmente automatizados:** con los adelantos tecnológicos, los nuevos contadores hematológicos, las generaciones más modernas, presentan un amplio menú de determinaciones y cuentan con el recuento de PR en sus perfiles. Lo hacen por técnicas de inmunofluorescencia que utilizan colorantes que penetran la membrana celular tiñendo el ARN de las plaquetas. Trazan la dispersión de luz directa (que representa el tamaño de la célula), frente a la fluorescencia (contenido de ARN), pudiendo distinguir PR de las plaquetas maduras[1,2,3].
  Tienen la ventaja de ser un marcador no invasivo de la actividad megacariocitopoyética. Fácilmente cuantificable, simple, rápido, preciso y relativamente económico, con un coeficiente de variación muy bajo, que puede usarse en la rutina clínica. Contribuye a poner en manos de los médicos un número cada vez mayor de parámetros destinados a ofrecer una orientación diagnóstica y pronostica fiable, en menor tiempo.
- **Analizadores Abbott: Abbott Cell-Dyn Sapphire® y Allinity H ®** El ensayo es capaz de medir plaquetas reactivas (rPT) como parte integrante del recuento de reticulocitos y se basa en la tinción del ARN con el colorante fluorescente CD4K530. Las plaquetas se separan de los glóbulos rojos mediante el registro de tres ángulos de luz dispersa a 488 nm, más fluorescencia. El algoritmo utilizado define las plaquetas reactivas en un diagrama de dispersión FL1 frente a la luz en un ángulo de 7°[1].
- **Analizadores Mindray: instrumentos BC-6800®** mide la FPI utilizando un colorante asimétrico basado en cianina para teñir ARN. La FPI se expresa como un porcentaje que se deriva del diagrama de dispersión frontal versus el de fluorescencia lateral[1].
- **Analizadores Sysmex ROCHE:** la línea XN utiliza como colorante oxazina, específico para plaquetas [2,3]. Las plaquetas teñidas emplean un láser semiconductor a 633 nm como fuente de luz[3].
  El colorante utilizado en el canal PLT-F tiñe principalmente mitocondrias, ARN citosólico y

no las membranas plasmáticas de plaquetas y eritrocitos, lo que impide cualquier interferencia de fragmentos de glóbulos rojos[3].

Las plaquetas con mayor fluorescencia son identificadas como plaquetas inmaduras y expresadas como A-FPI, número absoluto de plaquetas inmaduras por unidad de volumen o FPI, el porcentaje de plaquetas inmaduras en relación con el recuento total de plaquetas, proporción entre el recuento de plaquetas en el área de fuerte intensidad de luz fluorescente, zona FPI/IPF y el recuento total de plaquetas[1,2,3,7].

Se seleccionaron pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) para examinar el efecto de la hemólisis y/o los fragmentos de glóbulos rojos revelando que en Sysmex XN® no interfieren con la determinación de los valores de FPI%[8].

La imprecisión está definida como el coeficiente de variación de réplicas secuenciales (CV%) en un contador Sysmex XN, con sangre humana fresca el CV% para FPI varía de acuerdo a la concentración, con valores bajos de 1,9-2,9 % el CV% = 4,3-5,7% y para una media = 12,6% el CV% = 5,3%[3].

Aspectos posanalíticos

Las discordancias de los resultados obtenidos con los diferentes métodos, muestran una correlación modesta con una tendencia similar pero numéricamente diferente, atribuible a razones analíticas y preanalíticas[2].

La variabilidad metodológica existente; distintas unidades de medida de los fabricantes, ausencia de un método de referencia específico, falta de un material de control universal y estandarización entre laboratorios obliga a seguir investigando, teniendo en cuenta la importancia que tienen las PR como herramienta en el diagnóstico y pronóstico de diferentes enfermedades[3].

Figura 1. Diagrama de dispersión de un contador hematológico Sysmex XN®, que mide la fracción de plaquetas inmaduras (FPI) en el canal de fluorescencia de plaquetas (PLT-F) utilizando la dispersión frontal (volumen celular) versus fluorescencia lateral (cantidad de ácido nucleico- ARN). FSC = dispersión frontal; RBC = glóbulos rojos; SFL = fluorescencia lateral.

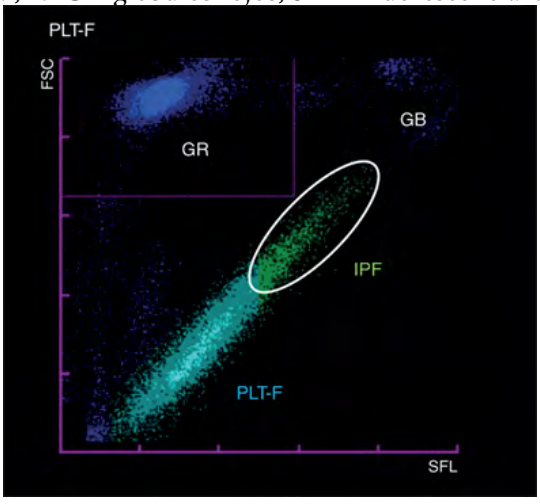


Tabla 1. No se observó diferencia significativa por género en los intervalos de referencia de FPI (12). En población pediátrica, los valores de referencia son diferentes y los estudios están limitados por las dificultades para seleccionar sujetos sanos. El uso de intervalos específicos por edad se aplica más en población de pacientes pediátricos trombocitopénicos[4].

Valores de referencia en adultos sanos para la serie Sysmex XN.				
Primer autor	**Población**	**N**	**% FPI**	**Referencia**
Dima F	Australia	188	3,6	9
Ali U	UK	2292	1,6-10,1	10
Ko YJ	Korea	2104	1,0-7,3	11
Imperiali CE	España	153	1,6-9,6	12

Información clínica

Estudios en animales: PR en diabetes y aumento del riesgo cardiovascular (RCV).

La diabetes mellitus se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, pero el vínculo entre la hiperglucemia y la enfermedad aterotrombótica no se entiende completamente. Los pacientes con diabetes a menudo muestran una respuesta reducida a las terapias antiplaquetarias, y se ha sugerido que las PR hiperreactivas son la base de esta alteración. Kraakman et al. descubren un vínculo previamente desconocido entre la hiperglucemia y el aumento de la producción y reactividad plaquetaria. En el estudio inducen diabetes a ratones C57BL6. Estos curiosamente presentan aumentos de PR, agregados plaquetarios-leucocitos, activación y proliferación leucocitaria elevada, mayor población de células de Kupffer en el hígado con niveles incrementados en la producción de interleuquina 6 (IL6), citoquina fuertemente proinflamatoria. El aumento de IL6 en respuesta a la hiperglucemia, desencadena la liberación por parte de los neutrófilos de la proteína de unión al calcio S100 A8/A9, que se une al receptor de productos finales de glicosilación avanzada (RAGE) en las células de Kupffer, que finalmente conduce a un aumento de la producción de trombopoyetina (TPO) en el hígado, incrementando la proliferación de megacariocitos y producción de PR. El estudio relaciona el control glucémico, con las PR, identificando posibles dianas terapéuticas en el RCV[1,13,14].

Utilidades clínicas propuestas:

Las PR pueden considerarse una herramienta diagnóstica o pronostica, resumiendo en la Tabla 2 algunas aplicaciones clínicas donde se encontró mayor evidencia científica[1,2,3].

Inicialmente, la investigación de PR se centró en una posible ayuda para el diagnóstico diferencial en pacientes con trombocitopenia. Dado que la actividad megacariopoyética es baja en pacientes con insuficiencia de médula ósea, se suponía que, en consecuencia, el recuento de PR también sería bajo. Por el contrario, las enfermedades con destrucción periférica de plaquetas como la PTI se caracterizan por una megacariopoyesis acelerada y, por lo tanto, el recuento estaría aumentado. Muchos estudios han confirmado que el recuento de PR o FPI son valiosos para establecer la causa de la trombocitopenia; la producción medular reducida se puede distinguir de manera confiable de la destrucción periférica[2].

Una aplicación bien documentada, es el monitoreo de la fase trombocitopénica post quimioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas o de médula ósea. Generalmente un incremento de las plaquetas inmaduras (aumento de FPI) precede en dos-tres días a la recuperación en los recuentos plaquetarios[2].

En síndromes mielodisplásicos, una FPI aumentada se asocia con un peor pronóstico debido a displasia megacariocítica o anomalías cariotípicas[1].

En las trombocitosis, ya sea reactiva o debida a un trastorno mieloproliferativo, un aumento en la fracción de plaquetas inmaduras podría indicar un mayor riesgo de trombosis[3].

En enfermedades infecciosas y septicemia, los valores más altos de FPI se correlacionan con infecciones

Tabla 2

Aplicaciones clínicas	Objetivo previsto
• Trombocitopenia	Diferenciar la hipoproducción, de la destrucción acelerada
• Trasplante de médula ósea o de células madres periféricas • Quimioterapia	Predecir la recuperación de plaquetas
• Síndromes mielodisplásicos	Evaluación clínica y valoración del pronóstico
• Trombocitosis	Estimación del recambio plaquetario
• Enfermedades infecciosas	Diagnóstico temprano
• Septicemia	Predecir sepsis en pacientes críticos
• Complicaciones en el embarazo	Monitoreo de pre eclampsia
• Enfermedades del hígado	Diagnóstico diferencial entre cirrosis y hepatitis crónica.
• Enfermedades cardiovasculares	Evaluación del papel de la activación plaquetaria en el pronóstico.
• Terapia antiplaquetaria	Predecir la respuesta al tratamiento

más graves. Una disminución del parámetro fue predictor independiente de trombocitopenia grave y mortalidad[1,15,16].

Hay escasa evidencia de factores predictivos para la recuperación temprana de la trombocitopenia relacionada con el dengue. Abeysuriya et al. proponen que la FPI aumentada en los días 2 y 3 de la enfermedad son una herramienta prometedora para la recuperación temprana de la trombocitopenia[1,17].

La enfermedad por Coronavirus (Covid-19) se asocia con una alta incidencia de eventos tromboembólicos venosos y arteriales. Actualmente, no existen marcadores clínicos o de laboratorio que predigan el riesgo trombótico. Los pacientes con Covid-19 grave tienen niveles más altos de FPI que los pacientes con enfermedad leve-moderada. La FPI puede servir como marcador pronóstico de la gravedad de la enfermedad en pacientes con Covid-19[18].

Complicaciones en el embarazo, los valores de FPI son significativamente más altos en pacientes con hipertensión gestacional en comparación con el embarazo normotenso. Everett et al. encontraron un FPI significativamente más alta en mujeres embarazadas pre eclámpticas por tanto sugieren su uso en el monitoreo[1,19].

Enfermedades del hígado, los pacientes con cirrosis hepática tienen valores de FPI más altos que los pacientes con hepatitis crónica, lo que permite un diagnóstico diferencial[1,20].

La transfusión de plaquetas disminuye la FPI debido al aumento resultante en el recuento de plaquetas circulantes. Sin embargo, la transfusión de plaquetas no modifica el número absoluto de plaquetas inmaduras circulantes, lo que valida este ensayo como un reflejo de la producción continua de plaquetas por la médula ósea en diversos entornos clínicos, independientemente de la proximidad a la transfusión[3,21].

Enfermedades cardiovasculares y terapia antiplaquetaria:

McBane et al. informaron que las PR más jóvenes parecen tener una mayor propensión a la participación en trombos en presencia de estenosis aterosclerótica y condiciones de cizallamiento en comparación con las más maduras. Entre los mecanismos sugeridos, una mayor densidad de receptores de integrina-β3 en plaquetas más jóvenes podría contribuir a una mayor predisposición a la trombosis[22].

López-Jiménez et al. analizaron la FPI en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo (SCA) con el objetivo de determinar su valor pronóstico a corto plazo (predictor de mortalidad hospitalaria). Concluyeron que, valores elevados determinados en las primeras 24 hs del ingreso se asocian con peor pronóstico intrahospitalario por incremento de la mortalidad, incluso en pacientes de riesgo bajo según la escala de GRACE[4].

Estudios sugieren que en enfermedad arterial coronaria (EAC), especialmente SCA, valores de FPI > 6,2 % predicen mortalidad[4,23].

En contrapartida, Berny-Lan et al. no encontraron diferencias de FPI en pacientes con y sin SCA; Verdoia et al. no pudieron demostrar que en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas (ICP), FPI prediga EAC, tampoco la gravedad[23].

En una cohorte de 900 pacientes con EAC estable, se midieron marcadores de plaquetas inmaduras y se estudiaron su relación con eventos cardiovasculares durante un seguimiento de 3 años. Concluyendo que la FPI medidas en una fase estable, no tienen un papel importante en la predicción de eventos cardiovasculares futuros[24].

La alta reactividad plaquetaria después de una ICP se asocia con eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE). Freynhofer et al. estudiaron el valor pronóstico del recambio plaquetario después de una ICP con implante de stent, demostrando que es un predictor independiente de MACE y eventos hemorrágicos en pacientes que reciben terapia antiplaquetaria dual. Por lo tanto, dado que FPI se cuantifica de manera confiable y fácil junto con los hemogramas de rutina, podría utilizarse en el contexto de la predicción del riesgo cardiovascular[25].

En 2004, Lakkis et al. fueron el primer grupo que mostró niveles elevados de PR en SCA en comparación con angina estable[26,27].

Eisen et al, exploraron la evolución temporal PR circulantes después del infarto agudo de miocardio y demostraron que permanecieron elevadas durante los primeros 2 meses después del infarto agudo de miocardio y disminuyeron después de 1 año asociándose con el pronóstico a largo plazo[27,28].

Uno de los principales enfoques de la investigación actual en PR y enfermedades cardiovasculares está orientado a buscar respuestas respecto a la terapia antiplaquetaria insuficiente en pacientes con EAC. Dado que las PR son protrombóticas e hiperreactivas, es probable que un mayor nivel en sangre influya

en la respuesta a los fármacos antiplaquetarios. Por ejemplo, un estudio en pacientes con SCA en terapia antiplaquetaria dual con aspirina y clopidogrel demostró falta de respuesta a la terapia antiplaquetaria en pacientes con un alto recambio, definido como una mayor población de PR en sangre periférica[27].

Todos los estudios que mostraron asociación entre PR y los eventos adversos en pacientes con enfermedad arterial coronaria, evaluaron PR dentro de las 72 horas posteriores al ingreso hospitalario. Por el contrario, un estudio que evaluó la FPI inmediatamente después del ingreso a emergencias de pacientes con sospecha de SCA y no encontró ninguna relevancia pronostica de la FPI, lo que sugiere que el punto temporal óptimo de evaluación de las PR para predecir eventos adversos isquémicos requiere mayor investigación[27].

Varios factores refuerzan la hipótesis que las PR son causales de eventos cardiovasculares adversos debido a su fenotipo más agresivo e hiperreactivo independientemente del recambio plaquetario. Por lo tanto, el papel perjudicial de las PR no solo puede deberse a una inhibición insuficiente en su origen, sino que probablemente sea más bien el resultado de la sobreexpresión de proteínas de adhesión, así como de receptores de agregación transmembrana que causan una hiperreactividad crónica y desafían las estrategias estándar de tratamiento antiplaquetario no personalizado. Aún se necesitan investigaciones para descifrar mejor los mecanismos biomoleculares detrás de esta hiperreactividad[27].

Bongiovanni et al realizaron una revisión sistemática y metaanálisis utilizando la totalidad de la evidencia existente, concluyendo que PR elevadas se asocian significativamente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte cardiovascular[29].

Nuestra experiencia con FPI en el Instituto de Cardiología de Corrientes:

1. Se solicitó al fabricante que programe el contador hematológico para realizar un test reflejo con plaquetas fluorescentes automáticamente, informando FPI, cuando el resultado por medio de impedancia arroje una alarma o el recuento sea menor a 100000 plt/mm^3. Luego la FPI pasa al informe del paciente y conjuntamente se evalúa el frotis coloreado con May Grünwald Giemsa, describiendo la morfología plaquetaria para complementar la interpretación diagnóstica. Hasta el momento la metodología descripta se encuentra desarrollada para la caracterización de trombocitopenias. Permanentemente se trabaja en la difusión y capacitación entre el personal médico-bioquímico acerca de la utilidad de la FPI como biomarcador, también diseñando proyectos de investigación para diversificar su uso en RCV y otras patologías.
2. Se recolectaron muestras de 70 donantes voluntarios de Banco de Sangre, calificados como saludables (según encuesta de selección) para verificar los intervalos de referencia (IR) de FPI establecidos por el fabricante y la bibliografía, siguiendo la guía EP28-A3C, cumpliendo especificaciones de calidad. El IR propuesto para FPI no fue aceptado en el proceso de verificación comparando con el obtenido por Imperiali et al. para la población española [12]; por tanto, es mandatorio aumentar la población control hasta 120, para obtener un IR propio. (Resumen Ref. 1342480 congreso CAHT2024).
3. También se desarrolló un estudio transversal, comparativo donde se comparó la FPI en donantes voluntarios de Banco de Sangre como grupo control vs pacientes con SCA al ingreso en Emergencia. Los hemogramas se analizaron en Sysmex XN-2000® de 69 pacientes con SCA, obteniendo para el grupo control 0.87 ± 0.75% vs SCA 3.09 ± 1.69%, con p=0.001, considerándose estadísticamente significativas diferencias en el valor de p<0,05. Se concluyó que los SCA se asocian a valores más altos de FPI. El tamaño muestral no permitió relacionar FPI con pronóstico; por tanto, futuras investigaciones deberán evaluarlo (Resumen Ref. 1456788 congreso CAHT2024).

Conclusiones finales, interrogantes y perspectivas futuras

Esta revisión resume parte de la evidencia actual con respecto a las PR, metodologías, su potencial valor diagnóstico y pronóstico. En parte la información analizada es controvertida y, en ciertos aspectos, pareciera contrapuesta. Como si se fuera a armar un rompecabezas, se puede pensar en diseñar proyectos de investigación a futuro, tomando la amplia experiencia, que cada grupo de investigación fue adquiriendo en el tema.

Respondiendo a la pregunta inicial, ¿un nuevo marcador?, los datos disponibles actualmente indican que las PR son útiles como parámetro diagnóstico y

pronóstico, no solo en hematología, sino también en medicina cardiovascular y otras patologías; algunas de las cuales fueron descriptas en la actual presentación.

Sin duda la medición de PR/FPI tiene una utilidad clínica comprobada en pacientes con trombocitopenia de etiología desconocida, como así también para monitorear la recuperación de la médula ósea después de la quimioterapia y el trasplante de células madres.

Respecto a la metodología, las PR pueden considerarse un parámetro de laboratorio disponible y asequible, lo que permite su uso generalizado en la rutina clínica. Sin embargo, es necesario establecer una estandarización que pueda servir como referencia internacional para evaluar el rendimiento de los métodos. Los que están disponibles comercialmente, no son intercambiables y cada uno requiere sus propios valores de referencia y límites de decisión clínica.

Se necesita más investigación para determinar puntos de corte óptimos definiendo los algoritmos necesarios para mejorar la toma de decisiones clínicas, hasta poder realizar consensos.

Otras preguntas sin resolver con respecto a las PR incluyen, el curso temporal de este parámetro, en particular después de afecciones como SCA, el impacto pronóstico de estos cambios y la posible interacción de la medicación o los tratamientos médicos.

Las PR desempeñan un papel clave en la fisiopatología de la aterosclerosis especialmente en el contexto agudo, los mecanismos exactos se desconocen. Futuras investigaciones podrían ayudar a comprender mejor la regulación plaquetaria en enfermedades cardiovasculares, aspectos genéticos e inmunológicos, en relación a su activación.

Es necesario analizar en profundidad si las PR solo sirven como marcadores o sí en sí mismas, son impulsoras de enfermedad y representan una amenaza abordable.

Se postula también como marcador para el monitoreo del efecto del tratamiento con fármacos antiplaquetarios en pacientes con enfermedades de las arterias coronarias. La persistencia de la activación plaquetaria a pesar de la terapia antitrombótica influye en la gravedad de la isquemia miocárdica. Entonces pacientes con FPI mayores podrían beneficiarse con tratamientos farmacológicos más intensivos.

Jonathan Cullis en su editorial acerca de los nuevos parámetros que ofrecen los analizadores de hematología actualmente, hace referencia a la falta de estandarización analítica y clínica, describiendo especialmente la FPI. Al terminar insta a la armonización futura, el uso certero del marcador y modificó una frase del sociólogo William Bruce Cameron apropiada para la temática, declarando que *"no todo lo que cuenta se puede contar y no todo lo que se puede contar, necesariamente cuenta"*[30].

Finalizo, adhiriendo a sus palabras y pensando en trabajar con criterio para hacer un uso efectivo de la información que pueden brindar estos nuevos ensayos, garantizando su utilidad en la búsqueda de una medicina más personalizada, para poder contar lo que necesariamente cuenta.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Hamad MA, Schanze N, Schommer N, Nührenberg T, Duerschmied D. Reticulated Platelets-Which Functions Have Been Established by In Vivo and In Vitro Data?. Cells. 2021;10(5):1172.
2. Hoffmann JJ. Reticulated platelets: analytical aspects and clinical utility. Clin Chem Lab Med. 2014;52(8):1107-1117.
3. Buttarello M, Mezzapelle G, Freguglia F, Plebani M. Reticulated platelets and immature platelet fraction: Clinical applications and method limitations. Int J Lab Hematol. 2020;42(4):363-370.
4. López-Jiménez RA, Martín-Herrero F, González-Porras JR, Sánchez-Barba M, Martín-Luengo C, Pabón-Osuna P. Immature platelet fraction: a new prognostic marker in acute coronary syndrome. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2013;66(2):147-148.
5. Benlachgar N, Doghmi K, Masrar A, Mahtat EM, Harmouche H, Tazi Mezalek Z. Immature platelets: a review of the available evidence. Thromb Res. 2020;195:43-50.
6. Ruisi MM, Psaila B, Ward MJ, Villarica G, Bussel JB. Stability of measurement of the immature platelet fraction. Am J Hematol. 2010;85(8):622-624.
7. Baccini V, Geneviève F, Jacqmin H, et al. Platelet Counting: Ugly Traps and Good Advice. Proposals from the French-Speaking Cellular Hematology Group (GFHC). J Clin Med. 2020;9(3):808.
8. Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, et al. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders. Int J Hematol. 2015;101(4):369-375.
9. Dima F, Hoffmann JJML, Montolli V, Lippi G. Assessment of reticulated platelets with automated hemocytometers: are we measuring the same thing?. Diagnosis (Berl). 2016;3(2):91-93.
10. Ali U, Knight G, Gibbs R, Tsitsikas DA. Reference intervals for absolute and percentage immature platelet fraction using the Sysmex XN-10 automated haematology analyser in a UK population. Scand J Clin Lab Invest. 2017;77(8):658-664.
11. Ko YJ, Kim H, Hur M, et al. Establishment of reference interval for immature platelet fraction. Int J Lab Hematol. 2013;35(5):528-533.
12. Imperiali CE, Arbiol-Roca A, Sanchez-Navarro L, et al. Reference interval for immature platelet fraction on Sysmex XN haematology analyser in adult population. Biochem Med (Zagreb). 2018;28(1):010708.
13. Kraakman MJ, Lee MK, Al-Sharea A, et al. Neutrophil-derived S100 calcium-binding proteins A8/A9 promote reticulated thrombocytosis and atherogenesis in diabetes. J Clin Invest. 2017;127(6):2133-2147.
14. Lee RH, Bergmeier W. Sugar makes neutrophils RAGE: linking diabetes-associated hyperglycemia to thrombocytosis and platelet reactivity. J Clin Invest. 2017;127(6):2040-2043.
15. Liu QH, Song MY, Yang BX, Xia RX. Clinical significance of measuring reticulated platelets in infectious diseases. Medicine. 2017;96(52):e9424.
16. Koyama K, Katayama S, Muronoi T, et al. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis. PLoS One. 2018;13(1):e0192064.
17. Abeysuriya V, Seneviratne SL, de Mel P, et al. The immature platelet fraction, a predictive tool for early recovery from dengue-related thrombocytopenia: a prospective study. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2022;116(5):424-432.
18. Cohen A, Harari E, Yahud E, Cipok M, Bryk G, Lador NK, Mann T, Mayo A, Lev EI. Immature platelets in patients with Covid-19: association with disease severity. J Thromb Thrombolysis. 2021 Oct;52(3):708-714.
19. Everett TR, Garner SF, Lees CC, Goodall AH. Immature platelet fraction analysis demonstrates a difference in thrombopoiesis between normotensive and preeclamptic pregnancies. Thromb Haemost. 2014;111(6):1177-1179.
20. Nomura T, Kubota Y, Kitanaka A, et al. Immature platelet fraction measurement in patients with chronic liver disease: a convenient marker for evaluating cirrhotic change. Int J Lab Hematol. 2010;32(3):299-306.
21. Bat T, Leitman SF, Calvo KR, Chauvet D, Dunbar CE. Measurement of the absolute immature platelet number reflects marrow production and is not impacted by platelet transfusion. Transfusion. 2013;53(6):1201-1204.
22. McBane RD 2nd, Gonzalez C, Hodge DO, Wysokinski WE. Propensity for young reticulated platelet recruitment into arterial thrombi. J Thromb Thrombolysis. 2014;37(2):148-154.
23. Nardin M, Verdoia M, Cao D, et al. Platelets and the Atherosclerotic Process: An Overview of New Markers of Platelet Activation and Reactivity, and Their Implications in Primary and Secondary Prevention. J Clin Med. 2023;12(18):6074.
24. Pedersen OB, Larsen SB, Kristensen SD, Hvas AM, Grove EL. Immature platelets and cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. Platelets. 2023;34(1):2217960.
25. Freynhofer MK, Iliev L, Bruno V, et al. Platelet turnover predicts outcome after coronary intervention. Thromb Haemost. 2017;117(5):923-933.
26. Corpataux N, Franke K, Kille A, et al. Reticulated Platelets in Medicine: Current Evidence and Further Perspectives. J Clin Med. 2020;9(11):3737.
27. Bongiovanni D, Han J, Klug M, et al. Role of Reticulated Platelets in Cardiovascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022;42(5):527-539.
28. Eisen A, Lerman-Shivek H, Perl L, et al. Circulating reticulated platelets over time in patients with myocardial infarction treated with prasugrel or ticagrelor. J Thromb Thrombolysis. 2015;40(1):70-75.
29. Bongiovanni D, Novelli L, Condello F, et al. Reticulated Platelets Predict Cardiovascular Death and Adverse Events in Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Thromb Haemost. 2024;124(4):310-319.
30. Cullis JO. Not everything that can be counted counts…. Br J Haematol. 2017 May;177(4):505-506.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Morfología y tamaño plaquetario: importancia del examen microscópico del frotis de sangre periférica en el diagnóstico.

Platelet size and morphology: the relevance of microscopic examination of peripheral blood smear for diagnostic purposes.

Rosana Fernanda Marta.

Servicio de Hematología Investigación, Unidad Ejecutora IDIM-CONICET, Instituto Lanari, UBA. Bs, As, Argentina.

rfmarta2005@gmail.com

TALLER 2 - GRUPO DE TRABAJO "ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS PLAQUETAS" PLAQUETAS: AVANCES EN LA AUTOMATIZACIÓN CON LA MIRADA EN EL MICROSCOPIO

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 216-219
Octubre 2024

Palabras claves: plaquetas, trombocitopenia, tamaño plaquetario.

Keywords: platelets, thrombocytopenia, platelet size.

La observación morfológica de los elementos de la sangre, y en este caso particular, de las plaquetas, es una herramienta accesible para cualquier laboratorio y resulta de gran ayuda para corroborar los resultados obtenidos en el contador hematológico, así como para orientar el diagnóstico de muchas patologías relacionadas a las plaquetas. Esto último es muy importante, ya que establecer un diagnóstico preciso lo más rapidamente posible ayuda a optimizar la terapéutica, evitando que los pacientes reciban tratamientos inadecuados. Además, ayuda a orientar el seguimiento de los pacientes, especialmente en casos en donde la patología tiene manifestaciones sistémicas o en enfermedades con riesgo de evolución a patologías más severas.

Qué características morfológicas deben ser observadas en el frotis de sangre periférica para identificar posibles anormalidades en las plaquetas?

Cantidad

En primer lugar se debe corroborar mediante la obervacion del frotis teñido con May- Grünwald Giemsa que el recuento plaquetario obtenido en el contador hematológico concuerde con lo que se observa en el frotis. Para ello es importante observar, no solo la zona del preparado donde se chequean los glóbulos blancos y rojos (zona intermedia en la que los glóbulos rojos no estan ni apilados ni completamente aislados), sino también el extremo del frotis o cola. La importancia de observar esta zona del preparado radica en que, si el paciente tiene alguna condición en la que las plaquetas estan agregadas (lo que puede ocurrir, por ejemplo, en casos de trombocitosis extremas), los grumos plaquetarios son arrastrados con el extensor hasta el final del extendido durante su realización.

Otro caso en donde es importante constatar el

recuento plaquetario mediante la observación del frotis es en las pseudotrombocitopenias producidas por el anticoagulante, en general EDTA[1]. En estas situaciones, el anticoagulante puede producir una modificación de la conformación de la glicoproteína IIbIIIa que, en caso de que el paciente posea anticuerpos frios que son de tipo IgM, puede provocar su unión y formar los agregados plaquetarios, así como la unión de plaquetas a neutrófilos o linfocitos provocando satelitismo. Este es un efecto que ocurre *in vitro*, y que no tiene relevancia clínica. La observación del frotis realizado a partir de sangre de punta de aguja o de punción digital debería mostrar un recuento plaquetario normal, ya que la muestra de sangre no tiene contacto con el anticoagulante. Para confirmar, se debe realizar la prueba de incubación de la muestra a 37ºC inmediatamente luego de la extracción de sangre. También se puede realizar una extracción de sangre con otro anticoagulante, como citrato de sodio, teniendo en cuenta que en este caso la muestra de sangre va a estar algo diluida por el anticoagulante. Otra forma de corroborar el recuento es haciendo una punción digital, realizando una dilución de la sangre 1:200 con oxalato de amonio y contando las plaquetas en cámara de Neubauer. Idealmente, este recuento se realiza en un microscopio con contraste de fase, aunque se puede hacer también en un microscopio común, siempre que el operador sepa reconocer a las plaquetas en estas condiciones.

Otra situación en la que es importante corroborar el recuento plaquetario en el frotis es frente a una trombocitopenia con plaquetas de tamaño grande o macrotrombocitopenia. Si las plaquetas son muy grandes, en general el contador hematólogico no las identifica como plaquetas y no emite el valor del volumen plaquetario medio (VPM), salvo equipos de última generación. En este caso, el contador subestima el recuento plaquetario, por lo que se debe revisar el frotis y confirmar el valor de plaquetas en sangre periférica mediante la realización del recuento de plaquetas en camara de Neubauer.

Tamaño y morfología

Respecto al tamaño y morfologia plaquetaria es muy importante su observación, particularmente en los casos de trombocitopenia. Las trombocitopenias pueden ser hereditarias o adquiridas. Las trombocitopenias hereditarias (TH) son enfermedades infrecuentes, por lo que, ante una trombocitopenia aislada se piensa primero en causas adquiridas, como por ejemplo una trombocitopenia inmune (PTI). Como la PTI es un diagnóstico de exclusión, es necesario descartar la posibilidad de que la trombocitopenia tenga una causa genética[2]. Las TH son enfermedades muy heterogéneas y pueden producirse por alteraciones en una gran variedad de genes. En las últimas decadas se ha avanzando muchísimo en la investigación de estas patologías y con la ayuda de los nuevos conocimentos en esta área, su detección es más frecuente[3]. Por lo tanto, es muy importante realizar un diagnóstico preciso lo más rápido posible para evitar tratamientos inadecuados. Por ejemplo, un paciente dignosticado como PTI que recibe tratamiento inmunosupresor o incluso esplenectomía, cuando en realidad padece una TH.

Para la clasificación de las TH se utiliza el tamaño plaquetario como una de las primeras herramientas del algoritmo diagnóstico[4]. Mediante la observación del frotis, debemos identificar si estamos en presencia de una muestra con predominio de plaquetas de tamaño aumentado, normal o disminuido. Si en el frotis se observa predominio de plaquetas grandes, podemos estar en presencia de una PTI, entidad que también cursa con aumento del tamaño plaquetario, o una TH con macroplaquetas. Dentro de las TH, las macrotrombocitopenias suelen ser las más frecuentes e incluyen una larga lista de enfermedades producidas por mutación en distintos genes. En este caso, no es posible hacer un diagnóstico diferencial solo con el dato del tamaño plaquetario, sino que son necesarias otras herramientas. Dentro de las TH con macroplaquetas se encuentra el Sindrome de Bernard-Solulier, enfermedad autósomica recesiva, y la mutación de Bolzano, una variante más leve del sindrome de Bernard-Soulier, que es una enfermedad monoalélica autosómica dominante[5-6]. Ambas se presentan con trombocitopenia y son causadas por mutaciones en los genes que codifican para las glicoproteínas Ib o IX, produciendo su disminución o ausencia en la membrana plaquetaria. Por ello resulta necesario evaluar la expresión de estas glicoproteínas por citometría de flujo.

Otra macrotrombocitopenia hereditaria de las más frecuentes es el desorden relacionado al gen *MYH9*, que codifica para la miosina no muscular IIA[7]. En esta patología las plaquetas son de tamaño muy grande. En este caso la proteína mutada precipita en

neutrófilos y puede observarse en la mayoría de los casos como un cuerpo Döhle-like en el citoplasma de neutrófilos. Para confirmar el diagnóstico se realiza una inmunofluorescencia usando un anticuerpo específico. Mientras que en los pacientes se observa un patrón condensado, los neutrófilos normales tienen un patrón homogéneo. Esta es una enfermedad sindrómica que puede estar asociada a sordera, afección renal y cataratas, por lo cual el examen físico es de mucha ayuda para el diagnósitco y el seguimiento del paciente.

Otra TH con plaquetas de tamaño aumentado es la enfermedad de von Willebrand plaquetaria[8]. Aquí el gen afectado es el que codifica para la GPIb que forma parte del complejo que une factor von Willebrand (FvW). La mutación produce cambios en la estructura espacial de la GP, lo que provoca su unión espontánea al FvW. Por ello se pueden observar agregados plaquetarios en el frotis periférico. En este caso también son necesarios estudios adicionales como las pruebas de mezcla (agregación inducida por bajas dosis de ristocetina en plaquetas normales incubadas con plasma de paciente y plaquetas de paciente incubadas con plasma autólogo y normal), para confirmar el diagnóstico[9].

Otra de las TH que suelen presentarse con plaquetas de tamaño aumentado es el sindrome de plaquetas grises, causado por la mutación del gen *NBEAL2*[10]. En esta patología existe un defecto en gránulos α plaquetarios, por eso se debe estar alerta en la observación de plaquetas hipocoloreadas y algunas vacuoladas en el frotis. Es necesario realizar estudios adicionales como la inmunofluorescencia para trombospondina, una proteína contenida en granulos α, para confirmar el diagnóstico. A través de este estudio se puede evidenciar la disminución o ausencia de granulos α. Esta entidad puede cursar con mielofibrosis y esplenomegalia.

Otra TH con macroplaquetas y que además presenta estomatocitos es la sitoesterolemia producida por mutación en el gen *ABCG5* y *8*.

Es importante tener presente que el interrogatorio y sobre todo la historia familiar es fundamental para orientar el diagnóstico, aunque hay que tener en cuenta que se puede estar en presencia de una TH *de novo*. Por otro lado, este interrogatorio es fundamental también para diagnosticar una PTI ya que ésta, hasta el momento, sigue siendo un diagnóstico de exclusión.

Dentro del grupo de TH que tienen plaquetas de tamaño normal, es importante destacar algunas entidades que pueden evolucionar a neoplasias hematológicas, como el desorden plaquetario familiar con predisposición a leucemia aguda, que afecta al gen *RUNX1*, la trombocitopenia por mutación del gen de ankirina y el *ETV6*[11]. El adecuado diagnóstico de estas enfermedades es fundamental para el seguimiento de los pacientes y la programación de un eventual transplante de médula.

Dentro de las TH que cursan con plaquetas de tamaño disminuido encontramos el sindrome de Wiskot-Aldrich que tambien tiene anormalidades inmunológicas.

En relación a estudios complementarios que orientan o definen el diagnóstico, es importante tener en cuenta que varias de estas entidades cursan con disfunción plaquetaria además de trombocitopenia, por lo tanto es imprescindible realizar estudios funcionales, ya sea agregación plaquetaria por turbidimetría, como activación plaquetaria por citometría de flujo, principalmente en situaciones en las que el recuento plaquetario no permite hacer agregación por turbidimetría (mínimo 100.000 plaquetas/ul). La citometría de flujo también permite evaluar el contenido de los distintos tipos de gránulos plaquetarios (granulos α y densos).

Por último, el estudio genético nos provee la confimación diagnóstica en muchos casos, aunque no en todos, ya que existen entidades en las que aún no se ha descubierto cual es el gen afectado. Por ello, es muy importante la evaluación global, teniendo en cuenta la observación del frotis, los valores hematológicos, el estudio funcional y antigénico y el estudio genético. En el Servicio de Hematología Investigación del Instituto Lanari usamos la secuenciación de exoma completo sobre la que se analiza un panel virtual de 48 genes que son los conocidos hasta el momento como causales de TH y que, al ser un panel virtual puede ser modificado y ampliado en la medida que se descubran más genes causales.

Además de todas las patologías mencionadas, el tamaño plaquetario puede ser modificado por factores exógenos, como algunos medicamentos e inclusive alimentos. En nuestro laboratorio hemos notado que los distintos tratamientos utilizados en las neoplasias mieloproliferativas cronicas filadelfia negativas (Trombocitemia esencial, Policitemia vera y Mielofibrosis primaria), producen cambios en el

tamaño plaquetario. Los estudios sobre el mecanismo por el cual ocurren estas variaciones del tamaño plaquetario son objeto de nuestro estudio desde hace unos años y los últimos avances se presentan en este congreso.

Por último y como recomendaciones finales, se aconseja realizar el extendido inmediatamene luego de la extracción de sangre, para que las plaquetas no se activen durante el procedimiento y que sea de punta de aguja de manera de evitar la interacción con el anticoagulante. El grosor del extendido también es importante para que los elementos de la sangre se visualicen correctamente. Estandarizar los tiempos de coloración también es importante para poder detectar plaquetas hipocoloreadas, así como la coloración de un extendido normal en paralelo al del paciente para poder utilizar como referencia.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Lippi G, Plebani M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact. Clin Chem Lab Med 2012; 50: 1281–1285.
2. Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia EBioMedicine 2022; 76: 103820.
3. Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. Haematologica 2020; 105: 2004-2019.
4. Noris P, Klersy C, Gresele P y col. Platelet size for distinguishing between inherited thrombocytopenias and immune thrombocytopenia: a multicentric, real life study. Br J Haematol 2013; 162: 112-119.
5. Andrews RK, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome: an update. Semin Thromb Hemost 2013; 39: 656-62.
6. Noris P, Perrotta S, Bottega R, y col. Clinical and laboratory features of 103 patients from 42 Italian families with inherited thrombocytopenia derived from the monoallelic Ala156Val mutation of GPIbα (Bolzano mutation) Haematologica 2012; 97: 82-88.
7. Kunishimaa S, Saitob H. Advances in the understanding of MYH9 disorders. Current Opinion in Hematology 2010,17:405–410
8. Hamilton A, Ozelo M, Leggo J, y col. Frequency of platelet type versus type 2B von Willebrand disease. An international registry-based study. Thromb Haemost 2011; 105:501-508.
9. Favaloro EJ, Patterson D, Denholm A, y col. Differential identification of a rare form of platelet-type (pseudo-) von Willebrand disease (VWD) from Type 2B VWD using a simplified ristocetin-induced-platelet-agglutination mixing assay and confirmed by genetic analysis Br J Haematol 2007; 139: 621–628.
10. Glembotsky AC, De Luca G, Heller PG. A deep dive into the pathology of gray platelet syndrome: New insights on immune dysregulation. Journal of Blood Medicine 2021; 12: 719–732.
11. Homan CC, Scott HS, Brown AL. Hereditary platelet disorders associated with germ line variants in RUNX1, ETV6, and ANKRD26. Blood 2023; 141: 1533-1543.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Tromboembolismo Venoso Espontáneo: ¿Qué estudiar? ¿Cuánto tiempo anticoagular?

Unprovoked Venous thromboembolism: What should we test? How long should we anticoagulate?

Alberto José Maneyro.

Complejo Médico Churruca-Visca. Bs. As; Argentina.

amaneyro@gmail.com

SIMPOSIO SAH – CAHT

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 220-227
Octubre 2024

Palabras claves: tromboembolismo venoso, trombofilia, anticoagulación.

Keywords: venous thromboembolism, thrombophilia, anticoagulation.

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso (TEV), que incluye a la trombosis venosa profunda (TVP) y a la embolia pulmonar (TEP) es una enfermedad crónica, caracterizada por frecuentes recurrencias, sangrado mayor relacionado al tratamiento anticoagulante (ACO), discapacidad y muerte, además de un significativo impacto económico en el sistema de salud[1,2]; su incidencia anual es de 1-2 casos por cada 1000 individuos y aumenta significativamente con la edad[3].

Los pacientes con TEV presentan riesgo de recurrencia a largo plazo; dicho riesgo depende de la presencia o ausencia de factores desencadenantes al momento del evento; el episodio de TEV que ocurre en ausencia de factores desencadenantes identificables se denomina TEV no provocado o espontáneo; en aquellos individuos con TEV espontáneo que completan tres meses de ACO, la tasa de recurrencia acumulativa es de 10% al 1 año, 16% a los 2 años, 25% a los 5 años y 36% a los 10 años y la mortalidad asociada a la recurrencia es de 4%[4]. En esta revisión se hará referencia a qué evaluaciones se requieren para determinar el riesgo de recurrencia en estos individuos, y cuál es la duración óptima del ACO.

FACTORES DE RIESGO EN TEV

Es bien conocido el hecho de que el TEV se desarrolla como consecuencia de una disrupción de los componentes sanguíneos normales y la función venosa, debida a interrelaciones complejas de disfunción o injuria endotelial, estasis venosa e hipercoagulabilidad[5]. El riesgo de desarrollar TEV es influenciado por factores propios del paciente y factores adquiridos, ambientales o no ambientales; cerca del 20% de los eventos de TEV se asocian a cáncer, 20-30% responden a un factor de riesgo (FR) transitorio (cirugía o trauma mayores, hospitalización por enfermedad

médica, terapia hormonal, embarazo y puerperio), mientras que en 40-50% de los casos no puede identificarse un factor desencadenante provocador de la trombosis[3]. Clásicamente, el TEV se categorizaba como "provocado" o "no provocado" (espontáneo), de acuerdo a la presencia o ausencia de dichos factores desencadenantes; si bien esta clasificación es importante para determinar el riesgo de recurrencia trombótica y la consiguiente duración del ACO, presenta varias limitaciones: 1) suelen existir inconsistencias, en la práctica clínica y en estudios de investigación, en la distinción entre TEV provocado y no provocado; 2) pueden superponerse múltiples FR en el mismo individuo; 3) el riesgo de recurrencia de TEV puede ser heterogéneo entre pacientes dentro de la misma categoría[4,6]. Con el fin de facilitar la comparación de diferentes poblaciones en estudios clínicos y de ayudar en la toma de decisiones con respecto a la duración del ACO en pacientes individuales, el Subcomité de Estandarización (SSC) de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), elaboró definiciones de terminología, que se resumen a continuación[7]:

- TEV provocado por un FR transitorio:
  - Mayor (durante los 3 meses previos al diagnóstico de TEV): si se demuestra que se asocia con la mitad del riesgo de TEV recurrente luego de suspender ACO o un incremento mayor de 10 veces el riesgo de un primer evento de TEV:
    - Cirugía con anestesia general de más de 30 minutos
    - Hospitalización por al menos 3 días por enfermedad médica aguda
    - Cesárea
  - Menor (durante los 2 meses previos al diagnóstico de TEV): si se demuestra que se asocia con la mitad del riesgo de TEV recurrente luego de suspender ACO o un incremento de 3 a 10 veces el riesgo de un primer evento de TEV:
    - Cirugía con anestesia general de menos de 30 minutos
    - Hospitalización por menos de 3 días por enfermedad médica aguda
    - Tratamiento con estrógenos
    - Embarazo o puerperio
    - Vuelos prolongados
    - Inmovilización domiciliaria por al menos 3 días por enfermedad médica aguda
    - Lesión de miembros inferiores con movilidad reducida por al menos 3 días
- TEV provocado por un FR persistente:
  - Cáncer activo (se define como activa a aquella neoplasia que no ha recibido tratamiento potencialmente curativo, que lo ha recibido y ha progresado o recurrido, o que se encuentra en tratamiento)
  - Enfermedad no maligna persistente, asociada con al menos el doble de riesgo de TEV recurrente luego de suspender ACO
    - Enfermedad inflamatoria intestinal
    - Enfermedades autoinmunes
- TEV no provocado:

Sin factor desencadenante transitorio o persistente

Además del carácter provocado o no provocado, otros factores (la mayoría de ellos propios del individuo), inciden en el riesgo de recurrencia trombótica, y deben ser tenidos en cuenta para decidir la duración del tratamiento anticoagulante. En la tabla 1 se resumen los FR de TEV recurrente luego de suspender ACO[8].

Tabla 1. FR de TEV recurrente luego de suspender ACO

Factor de riesgo	Tasa de riesgo
FR transitorio mayor (vs. no provocado)	0,2
FR transitorio menor (vs. no provocado)	0,5
Cáncer (vs. no provocado)	1,5-3,0
FR persistente (no cáncer)	1,5-2,0
TVP distal aislada (vs. TVP proximal)	0,2-0,5
TVP proximal (vs. TEP sin TVP proximal)	1,4
Antecedente de TEV	1,5
Sexo masculino	1,75
Dímero D elevado (luego de TEV no provocado)	1,5-2,5
Síndrome antifosfolípido	1,5-3,0
Trombofilia hereditaria	1,2-2,0
Raza asiática (vs. otras)	0,8
TVP residual en ultrasonido	1,4

MODELOS DE PREDICCIÓN DE RIESGO DE TEV RECURRENTE

Existen varios modelos de predicción de riesgo han sido elaborados con el fin de aportar una evaluación objetiva con respecto al riesgo de recurrencia trombótica en pacientes con TEV espontáneo luego de suspender ACO. Entre ellos se pueden mencionar:

DASH: variables: Dímero-D ≥500 ng/mL luego de suspender ACO / edad <50 años / sexo masculino / tratamiento hormonal (en mujeres)[9].

DAMOVES: variables: Dímero-D anormal durante ACO / Edad / factor V Leiden o protrombina G20210A heterocigotas / BMI >30 kg/m2 / venas varicosas / niveles de factor VIII / sexo masculino[10].

HERDOO2: variables: hiperpigmentación-edema-enrojecimiento / Dímero-D ≥250 ng/mL (test VIDAS) antes de suspender ACO / Edad ≥65 años / BMI >30 kg/m2 (otorga un punto por cada variable) [11,12].

L-TRRIP: variables: sexo masculino / localización de TEV / cirugía previa / embarazo-puerperio / tratamiento hormonal / inmovilización por yeso / enfermedad cardiovascular previa / grupo sanguíneo 0 / factor V Leiden[13].

VIENNA: variables: Dímero-D luego de suspender ACO / sexo masculino / localización de TEV[14].

En general, estos modelos presentan limitaciones metodológicas y comportamiento pobre a moderado en los estudios de validación externa, pudiendo subestimar o sobreestimar el riesgo de recurrencia[15]. Sin embargo, los modelos HERDOO2 y VIENNA permiten individualizar con adecuada precisión aquellos pacientes con bajo riesgo de recurrencia luego de un primer episodio de TEV espontáneo[8,12]. A excepción de lo mencionado, la utilidad clínica de estos modelos para predecir el riesgo de recurrencia trombótica y duración de ACO es, al momento actual, limitada.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ESPONTÁNEO: ¿QUÉ ESTUDIAR?

En el seguimiento de los pacientes con TEV espontáneo, la detección de un FR ausente o no detectado al momento del diagnóstico puede tener implicancias pronósticas y terapéuticas. A continuación, se hará mención de aquellas condiciones que ameritan ser investigadas en estos individuos.

Cáncer:

Como se mencionó previamente, hasta 20% de los pacientes con TEV padecen cáncer al momento del diagnóstico; el TEV es la 2° causa de muerte en pacientes neoplásicos y se presenta más frecuentemente al momento del diagnóstico, al inicio del tratamiento antineoplásico y a la progresión tumoral[16]. Sin embargo, un cáncer oculto (clínicamente no manifiesto y usualmente en estadio avanzado o con metástasis) puede identificarse en hasta el 5% de los individuos con TEV espontáneo[17]. Dadas las consecuencias que conlleva la detección de una enfermedad tumoral, se ha planteado qué tan intensa debe ser la búsqueda de una neoplasia en esos pacientes, dado que el hallazgo de un cáncer en etapa avanzada podría no modificar la conducta terapéutica. Los métodos de detección más sofisticados (biomarcadores tumorales específicos con alto riesgo de TEV; ADN tumoral circulante; micropartículas de factor tisular derivadas de tumor) poseen limitaciones técnicas y muy baja disponibilidad[18], siendo la evaluación clínica el método adecuado de estudio. Hay controversia con respecto a qué tan profunda debe ser la investigación de un eventual cáncer oculto. El agregado de estudios de imágenes (tomografía axial computada de abdomen y pelvis –TAC–, tomografía por emisión de positrones – PET–) a los estudios básicos (historia clínica completa, laboratorio básico, radiografía (Rx) de tórax y estudios específicos de detección de cánceres de cuello uterino, mama y próstata) no mostró una mejoría en la tasas de detección, tiempo a la detección ni mortalidad global en relación a los estudios básicos[19,20]; en contraposición, otros autores compararon el estudio básico (historia clínica completa, laboratorio básico, Rx de tórax) con estudios de mayor complejidad (TAC, ecografías, endoscopías, marcadores tumorales, estudios específicos de detección de cánceres asociados al sexo), encontrando que estos últimos detectaban mayor número de neoplasias, así como tumores en estadios más tempranos, aunque no se observaban diferencias en cuanto a la mortalidad global[21]; son obvias las diferencias en la composición de la evaluación básica y la profundidad de las determinaciones de la evaluación más extensa; al respecto, debe tenerse en cuenta que los estudios de mayor complejidad presentan un mayor impacto, no solo para el sistema de salud (costos), sino también para el paciente (exposición a radiación, estrés y ansiedad). El SSC de ISTH elaboró recomendaciones para la búsqueda de cáncer oculto en pacientes con

TEV[22], que se resumen a continuación:

- En pacientes con TEV espontáneo (tanto en sitios usuales – TVP/TEP – como en sitios inusuales): Estudios de detección de cáncer limitados: historia clínica y examen físico completos, laboratorio básico, Rx de tórax, estudios de detección de cánceres específicos de sexo y edad (colon, mama, cuello uterino, próstata)
- En pacientes con TEV espontáneo recurrente podría justificarse una evaluación más profunda
- En pacientes con trombosis venosa cerebral o esplácnica: detección de la mutación JAK 2 V617F (neoplasia mieloproliferativa subyacente)
- En pacientes con trombosis venosa esplácnica, con aplasia medular o anemia hemolítica, y en pacientes con síndrome de Budd-Chiari: estudios para detección de hemoglobinuria paroxística nocturna.

Trombofilia:

El hallazgo de una o más trombofilias puede ocurrir en casi la mitad de los pacientes con TEV espontáneo[5]; dicho hallazgo es particularmente más probable en: individuos jóvenes (<50 años) con TEV, historia familiar fuerte de TEV antes de los 50 años y TEV espontáneo en sitios inusuales (cerebral, esplácnico)[23]. Si bien es frecuente la indicación rutinaria de estudios de trombofilia en pacientes con TEV, tal práctica conlleva un incremento de los costos en salud, genera ansiedad en el paciente, y las consecuencias de su detección son muchas veces inciertas[24]; por ello, se recomienda que dichos estudios sean llevados a cabo sólo en aquellos pacientes en quienes los resultados tendrán impacto en el manejo[23]; en particular, la detección de una trombofilia hereditaria no tendría impacto en la duración del ACO si, por otro motivo, el mismo fuera a ser indefinido.

En consideración a esto, se mencionan situaciones en las cuales, el hallazgo de una trombofilia puede modificar la conducta a seguir:

- La detección de una trombofilia hereditaria en un paciente joven con TEV, puede llevar al estudio familiar, y modificar conductas (p.ej. uso de anticonceptivos orales) en los descendientes directos afectados
- El diagnóstico de síndrome antifosfolípido (SAF) en un paciente con TEV espontáneo tiene implicancias con respecto a las opciones de anticoagulación, ya que estos pacientes deben recibir anticoagulantes antivitamina K (AVK), dado el riesgo de trombosis arteriales asociado al uso de anticoagulantes orales directos (ACOD)[25]; asimismo, los pacientes con SAF pueden requerir, en contextos clínicos específicos (SAF refractario, SAF catastrófico), medidas terapéuticas alternativas al ACO (hidroxicloroquina, rituximab, inmunoglobulina endovenosa, plasmaféresis, eculizumab)[26].

Las guías más recientes sobre estudio de trombofilia, elaboradas por la Sociedad Norteamericana de Hematología (ASH) y la Sociedad Británica de Hematología (BSH)[27,28], hacen recomendaciones con respecto a los pacientes con TEV espontáneo, las cuales se resumen a continuación:

ASH:

- En pacientes con TEV espontáneo que completaron el tratamiento inicial, se sugiere no estudiar trombofilia (hereditaria o adquirida) para guiar la duración del ACO, asumiendo que la mayoría de estos pacientes recibirían ACO indefinido y que la estrategia de estudiar trombofilia significaría que los pacientes con trombofilia recibirían ACO indefinido y los pacientes sin trombofilia suspenderían ACO.

BSH:

- Se recomienda no estudiar trombofilia hereditaria luego de un episodio de TEV como rutina para guiar las decisiones de manejo: la historia clínica y estudios adicionales (como la determinación de dímero D en pacientes seleccionados) pueden identificar pacientes cuyo riesgo de recurrencia es lo suficientemente alto como para justificar ACO indefinida, y dicho riesgo no se reduce por la ausencia de una trombofilia.
- Se recomienda la determinación de anticuerpos antifosfolípidos (APA) en pacientes con TEV espontáneo, ya que su presencia puede modificar el manejo, incluyendo la elección del ACO.
- Se recomienda la determinación de APA en pacientes con TEV provocado por un factor de riesgo menor, ya que su presencia puede modificar el manejo, incluyendo la elección del ACO.
- Se recomienda la determinación de APA en pacientes con TEV en sitios inusuales en ausencia de factores desencadenantes claros, ya que su presencia puede modificar el manejo, incluyendo la elección del ACO.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ESPONTÁNEO: ¿CUÁNTO TIEMPO ANTICOAGULAR?

Con el fin de reducir el riesgo de recurrencia trombótica, todos los pacientes con TEV reciben ACO por al menos 3-6 meses. Luego de este período, debe decidirse si el tratamiento puede ser suspendido o si debe continuar en forma indefinida. Esta decisión se basa en determinar si el riesgo y las consecuencias a largo plazo del TEV recurrente (si el ACO se suspende) superan o no al riesgo y las consecuencias a largo plazo del sangrado mayor (si se continua el ACO), debiendo tenerse también en cuenta las preferencias del paciente, especialmente cuando el balance entre los riesgos y los beneficios del ACO extendido no son claros. Por otra parte, el balance entre riesgos, consecuencias y preferencias del paciente deben ser reevaluadas periódicamente, ya que las decisiones pueden modificarse con el correr del tiempo.

La tasa anual de sangrado mayor en pacientes con TEV que reciben ACO extendido es de aproximadamente 1-2%[30]; como los sangrados mayores asociados a anticoagulantes tienen una tasa de letalidad casi tres veces mayor que la del TEV recurrente (11% versus 4%)[4,33], la determinación del riesgo de sangrado mayor toma precedencia cuando se decide la duración del ACO. No existen, al momento actual, modelos de predicción del riesgo de sangrado mayor validados en estudios de cohorte prospectiva; se sugiere que la presencia de algunos factores podrían predecir el riesgo, a largo plazo, de sangrado mayor: edad avanzada (>65 años), falla renal, anemia, uso concomitante de agentes antiplaquetarios y antecedentes de sangrado[34,35]; la presencia de dos o más de estos factores se asociaría a un alto riesgo anual (>2-3%) de sangrado mayor, siendo estos pacientes candidatos a discontinuar el ACO. En aquellos individuos que no presentan alto riesgo de sangrado mayor, la duración del ACO estaría determinada por el riesgo de recurrencia de TEV luego de la suspensión del ACO; con respecto a la recurrencia trombótica, debe tenerse en cuenta que: 1) el sexo masculino presenta mayor riesgo[4], 2) la manifestación clínica inicial suele influenciar el tipo de recurrencia (los pacientes que se manifestaron inicialmente como TEP suelen recurrir como TEP y los que presentaron TVP al diagnóstico recurren con más frecuencia con TVP)[36], y 3) si bien la prolongación del ACO más allá de los 6 meses (p.ej. por dos años) reduce el riesgo de TEV recurrente, comparado con placebo, dicho beneficio se mantiene sólo mientras el paciente se encuentra en tratamiento y se pierde luego de suspenderlo[37,38].

En aquellos pacientes con TEV provocado por un factor de riesgo mayor, o con TVP distal aislada espontánea, el riesgo de recurrencia es bajo y el ACO puede ser suspendido luego del período inicial[29,30], mientras que quienes padecen cáncer activo o SAF presentan alto riesgo de recurrencia y requieren ACO indefinido[30,31,32].

Los pacientes con TEV espontáneo o TEV provocado por factores de riesgo menores presentan una relación riesgo-beneficio a favor del tratamiento extendido, teniendo en cuenta la alta tasa de recurrencia ya mencionada (10% al año, 36% a los 10 años)[4], con relación al riesgo de sangrado mayor (1,74% anual – 6,3% a 5 años – para AVK y 1,12% anual para ACOD)[35]. Si bien la guías actuales[39,40] recomiendan el tratamiento extendido o indefinido para estos pacientes, un enfoque de estratificación del riesgo de recurrencia permitiría identificar a ciertos individuos que podrían beneficiarse con una duración limitada del tratamiento. Una estrategia ampliamente estudiada es el uso de la determinación de dímero D luego de finalizado el ACO[41,42,43]; la tasa de recurrencia al año es significativamente más baja (4,4% vs. 10,9%) en aquellos pacientes con dímero D normal versus elevado[41] aunque los varones y las mujeres mayores de 65 años tuvieron tasas de recurrencia más altas (6,6% y 8,1%) que las mujeres menores de 65 años (0,4%); asimismo, las mujeres con eventos trombóticos no asociados al uso de estrógenos tuvieron mayor tasa de recurrencia que las mujeres con eventos relacionados a hormonas, tanto al año (5,4% vs 0%) como a los 5 años (3,8% vs 0,4%)[43]. En virtud de estos hallazgos, aquellas mujeres menores de 65 años con dímero D normal luego del ACO inicial tendrían un bajo riesgo de recurrencia y podrían eventualmente suspender el tratamiento. Con respecto al uso de modelos de predicción de riesgo, como se mencionó anteriormente, el único validado en forma prospectiva es el HERDOO2[12]; aquellas mujeres consideradas de bajo riesgo (HERDOO2=0/1) tuvieron una tasa de recurrencia significativamente menor que las mujeres y hombres de alto riesgo (HERDOO2≥2) (3,0% vs 8,1%), siendo candidatas a la suspensión del ACO. Más recientemente, fue diseñado el modelo VTE-PREDICT, el cual estima los riesgos (a 1

y 5 años) de TEV recurrente y sangrado en pacientes con TEV que no tienen cáncer activo y que han completado el ACO inicial; incluye 14 parámetros de obtención sencilla (edad; sexo; uso concomitante de agentes antiplaquetarios; uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides; TEP; evento asociado a uso de estrógenos; evento asociado a cirugía, trauma o inmovilización; antecedentes de: TEV, cáncer, sangrado, accidente cerebrovascular; índice de masa corporal; tensión arterial sistólica, hemoglobina); puede ser determinado mediante una calculadora en línea (https://vtepredict.com); si bien ésta aún no se encuentra aprobada por la Autoridad de Regulación de Dispositivos Médicos (MDR), este modelo (que cuenta con validación externa) podría ser aplicado para determinar los riesgo y beneficios de la anticoagulación extendida para pacientes individuales y permitir una adecuada toma de decisiones compartida[44].

Con respecto al tipo de fármaco anticoagulante, si bien no hay comparaciones directas entre las diferentes opciones (AVK, ACOD), revisiones sistemáticas y metaanálisis sugieren que ambas muestran una eficacia similar cuando se comparan con placebo u observación o con aspirina, aunque los ACOD presentan menos riesgo de sangrado mayor[45]; un enfoque práctico sería continuar con el mismo fármaco utilizado en la etapa inicial del tratamiento[8], teniendo en cuenta ciertos aspectos relacionados con la seguridad (uso de AVK en lugar de ACOD en pacientes con SAF, evitar rivaroxabán en pacientes con antecedentes de sangrado digestivo). A diferencia del tratamiento de baja intensidad con warfarina (RIN: 1,5-1,9), que mostró menor eficacia que el tratamiento de intensidad convencional (RIN: 2-3), sin diferencias en riesgo de sangrado (46), las dosis bajas de apixaban (2,5 mg c/12 hs) o rivaroxaban (10 mg/día) luego del tratamiento inicial muestran, en comparación con placebo o aspirina, respectivamente, una eficacia similar a las dosis usuales, sin incremento del riesgo de sangrado[47,48].

CONCLUSIONES

El TEV espontáneo, que ocurre en ausencia de factores desencadenantes identificables, presenta una tasa de recurrencia significativa luego de suspender ACO, por lo cual las guías actuales recomiendan la anticoagulación indefinida, si no existe contraindicación (alto riesgo de sangrado); En el seguimiento de estos pacientes, la detección de un FR ausente o no detectado al momento del diagnóstico puede tener implicancias pronósticas y terapéuticas; tal es el caso del hallazgo de una neoplasia oculta o de ciertas trombofilias (SAF). Los modelos de predicción del riesgo trombótico tienen limitaciones en cuanto a su validez, aunque alguno de ellos (como ocurre con la determinación de dímero D luego de la etapa inicial de ACO) permitiría identificar cierto grupo de individuos con bajo riesgo de recurrencia que serían candidatos a la suspensión del tratamiento. La eficacia de las dosis bajas de ACOD (rivaroxaban y apixaban), junto con su menor riesgo hemorrágico podrían constituirse en la opción terapéutica a largo plazo ideal en muchos individuos con TEV espontáneo. Las decisiones con respecto al ACO deben basarse siempre en la determinación del riesgo y las consecuencias a largo plazo del TEV recurrente y del sangrado mayor, teniendo siempre en cuenta las preferencias del paciente.

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. Lancet 2021; 398 (10294): 64-77.
2. Khan F, Coyle D, Thavorn K y col. Indefinite Anticoagulant Therapy for First Unprovoked Venous Thromboembolism: A Cost-Effectiveness Study. Ann Intern Med 2023; 176(7): 949-960.
3. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol 2015; 12(8): 464-474.
4. Khan F, Rahman A, Carrier M y col. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. BMJ 2019; 366: l4363.
5. Mwansa H, Zghouzi M, Barnes GD. Unprovoked Venous Thromboembolism: The Search for the Cause. Med Clin North Am 2023; 107(5): 861-882.
6. Ageno W, Farjat A, Haas S y col. Provoked versus unprovoked venous thromboembolism: Findings from GARFIELD-VTE. Res Pract Thromb Haemost 2021; 5(2): 326-341.
7. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. J Thromb Haemost 2016;14(7): 1480-1483.
8. Kearon C, Kahn SR. Long-term treatment of venous thromboembolism. Blood 2020;135(5): 317-325.
9. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M y col. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). J Thromb Haemost 2012;10(6): 1019-1025.
10. Franco Moreno AI, García Navarro MJ, Ortiz Sánchez J y col. A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). Eur J Intern Med 2016; 29: 59-64.
11. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS y col. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. CMAJ 2008; 179(5): 417-426.
12. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR y col. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. BMJ 2017; 356: j1065.
13. Timp JF, Braekkan SK, Lijfering WM y col. Prediction of recurrent venous thrombosis in all patients with a first venous thrombotic event: The Leiden Thrombosis Recurrence Risk Prediction model (L-TRRiP). PLoS Med 2019; 16(10): e1002883. Erratum in: PLoS Med 2021;18(4): e1003612.
14. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. Circulation 2010; 121(14): 1630-1636.
15. de Winter MA, van Es N, Büller HR, Visseren FLJ, Nijkeuter M. Prediction models for recurrence and bleeding in patients with venous thromboembolism: A systematic review and critical appraisal. Thromb Res 2021; 199: 85-96.
16. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. Cancers (Basel) 2018; 10(10): 380.
17. van Es N, Le Gal G, Otten HM y col. Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. Ann Intern Med 2017; 167(6): 410-417.
18. Patel SS, Tao D, McMurry HS, Shatzel JJ. Screening for occult cancer after unprovoked venous thromboembolism: Assessing the current literature and future directions. Eur J Haematol 2023;110 (1): 24-31.
19. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S y col. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2015; 373(8): 697-704.
20. Robin P, Le Roux PY, Planquette B y col. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17(2): 193-199.
21. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH y col. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. J Thromb Haemost 2004; 2(6): 884-889.
22. Delluc A, Antic D, Lecumberri R, Ay C, Meyer G, Carrier M. Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2017; 15(10): 2076-2079. Erratum in: J Thromb Haemost 2017; 15(12): 2471.
23. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med 2017; 377(12): 1177-1187.
24. Wu O, Robertson L, Twaddle S y col. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Br J Haematol 2005; 131(1): 80-90.
25. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G y col. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. J Am Coll Cardiol 2023; 81(1): 16-30.
26. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. Thromb Res 2021; 198: 213-221.
27. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol 2022; 198(3): 443-458.
28. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L y col. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous

thromboembolism: thrombophilia testing. Blood Adv 2023; 7(22): 7101-7138.

29. Boutitie F, Pinede L, Schulman S y col. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. BMJ 2011; 342: d3036.
30. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. Lancet 2021; 398(10294): 64-77.
31. Khorana AA, Mackman N, Falanga A y col. Cancer-associated venous thromboembolism. Nat Rev Dis Primers 2022; 8(1): 11.
32. Kearon C, Parpia S, Spencer FA y col. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. Blood 2018; 131(19): 2151-2160.
33. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann Intern Med 2010; 152(9): 578-589.
34. Klok FA, Huisman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. Blood 2020; 135(10): 724-734.
35. Khan F, Tritschler T, Kimpton M y col. Long-Term Risk for Major Bleeding During Extended Oral Anticoagulant Therapy for First Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2021; 174(10): 1420-1429.
36. Gabara C, Aibar J, Nishimoto Y y col. Clinical outcomes after discontinuing anticoagulant therapy in patients with first unprovoked venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2024; 22(8): 2234-2246.
37. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G y col. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. JAMA 2015; 314(1): 31-40.
38. Couturaud F, Pernod G, Presles E y col. Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial. Haematologica 2019; 104(7): 1493-1501.
39. Ortel TL, Neumann I, Ageno W y col. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv 2020; 4(19): 4693-4738.
40. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB y col. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2021; 160(6): e545-e608.
41. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A y col. Sex, age and normal post-anticoagulation D-dimer as risk factors for recurrence after idiopathic venous thromboembolism in the Prolong study extension. J Thromb Haemost 2010; 8(9): 1933-1942.
42. Palareti G, Cosmi B, Legnani C y col. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. Blood 2014; 124(2): 196-203.
43. Kearon C, Parpia S, Spencer FA y col. Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results; A cohort study. J Thromb Haemost 2019; 17(7): 1144-1152.
44. de Winter MA, Büller HR, Carrier M y col. Recurrent venous thromboembolism and bleeding with extended anticoagulation: the VTE-PREDICT risk score. Eur Heart J 2023 ;44(14): 1231-1244. Erratum in: Eur Heart J 2024 Jun 25: ehae396.
45. Wang KL, van Es N, Cameron C, Castellucci LA, Büller HR, Carrier M. Extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis. Heart 2019; 105(7): 545-552.
46. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ y col. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 349(7): 631-639.
47. Agnelli G, Buller HR, Cohen A y col. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 368(8): 699-708.
48. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH y col. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2017; 376(13): 1211-1222.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Manejo en la práctica diaria de los desórdenes plaquetarios y hemostáticos en dengue, zika y chikungunya

Management in daily practice of platelet and hemostatic disorsers in dengue, zika and chikungunya

Luis Enzo Beligoy

Jefe de Servicio Hematología Hospital Julio C. Perrando – Resistencia, Chaco. Argentina.

pilybeli@yahoo.com.ar

SIMPOSIO SAH – CAHT

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 228-236
Octubre 2024

Palabras claves: virus, plaquetas, hemostasia.

Keywords: virus, platelets, hemostasis.

FIEBRE DENGUE

El Virus Dengue (DENV) causa enfermedad en humanos y afecta a individuos de países tropicales y subtropicales donde viven alrededor de 2.500-3.900.000.000 millones de personas, infectan anualmente a unos 390.000.000 millones, resulta en 500.000 internaciones y unas 20.000 muertes. Se transmite al humano por picadura de mosquitos Aedes (A) Aegypti y menos frecuentemente por A. Albpictus y está favorecida la infección por cambio climático y calentamiento global, deforestación y alteración de ecosistemas, urbanización, explosión demográfica, viajes a áreas endémicas, mal control del vector, mala vigilancia y notificación inadecuada de la enfermedad, dificultad para su diagnóstico.

Este virus presenta 4 serotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, teniendo todos la capacidad de causar infección humana y generar una enfermedad de amplio espectro clínico (benigno o mortal)[1,2].

La gravedad y evolución dependen del huésped: edad (niños y ancianos), raza blanca, mujeres, comorbilidades; del virus (cepa infectante, mutaciones) y medio ambiente. Por lo que debemos tratar de detectar hallazgos desde la 1° consulta o el 1° día de internación relacionados a gravedad del dengue diferentes de la hemorragia[2].

Clásicamente su presentación clínica se divide en:

El 80% de los pacientes es asintomático, el 20% sintomático y se manifiestan como:

FIEBRE DENGUE (FD): enfermedad auto limitada (5-7 días) que evoluciona a convalecencia o FHD. Caracterizada por fiebre 3-7 días (sin escalofríos), mialgias, artralgia, cefalea, dolor retro ocular, rush generalizado (eritemato/maculo-papular); laboratorio: leucopenia, plaquetopenia moderada (50%), hemorragias leves (ocasionales petequias) en diferentes localizaciones, síntomas gastrointestinales (rara vez hemorragia masiva por patología prexistente). La presentación clínica puede variar de un lugar a otro, de una epidemia a otra y según el grupo etario[3,4,5].

FIEBRE HEMORRAGICA DENGUE (FHD): cursa 3 etapas 1°): Febril: 3-7 días; 2°): Tóxica: 24-48hs, es la más crítica con importantes cambios circulatorios y fuga de plasma por aumento de permeabilidad vascular.

3°): Recuperación/Convalescencia[5].

Se caracteriza por 4 manifestaciones principales. a) Fiebre alta y contínua por 2-7 días, b) diátesis hemorrágicas (frecuentemente petequias: piel, boca, subconjuntival y tendencia a hematomas), epistaxis, gingivorragia; plaquetas < 100.000/mm³ y prueba del torniquete positiva c) hepatomegalia, sin ictericia d) trastornos circulatorios con hemoconcentración (hematocrito > al 20% del basal) por aumento de permeabilidad vascular y extravasación de plasma.

Pueden presentar hemorragia gastrointestinal de gravedad y hematuria rara vez. Por tanto en función de estas 4 características más plaquetopenia y hemoconcentración podríamos hacer diagnóstico clínico precoz y preciso[3,4,5].

En todo paciente luego del estado febril, hospitalizar en caso de presentar 1 o más de los siguientes signos de alarma:

- Dolor abdominal severo o dolor a la palpación, náuseas, vómitos persistentes, diarrea, anorexia, hepatomegalia > a 2 cm.
- Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural o pericárdico).
- Piel fría y húmeda.
- Deterioro clínico, deshidratación, oliguria, elevación del hematocrito 10-15% por arriba del normal para edad y sexo o aumento progresivo del hematocrito
- Hemorragia (excepto petequias y equimosis) y plaquetopenia
- Hipotensión postural
- Inquietud, somnolencia, letargo, irritabilidad, cambios de comportamiento[4,5,6].

Criterios de dengue grave:

Fuga grave de plasma que precede al shock, acumulación de fluidos con distres respiratorio, sangrado o hemorragia grave, afección orgánica got/gpt ≥ 1000 UI, deterioro de conciencia, afección cardíaca.

SINDROME DE SHOCK DENGUE (SSD): síntomas iguales a FD y FHD, complicadas con piel húmeda, extremidades frías, inquietud, pulso débil e imperceptible, hipotensión severa (PA < 20mmhg), inestabilidad hemodinámica, independientes de la diátesis hemorrágica[3,4,5].

En su revisión 2.009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) define al Dengue como a) Dengue con y sin signos de alarma o b) Dengue severo.

Por lo tanto la FD se define como: dengue sin signos de alarma de fuga de plasma.

FHD se define como:

Grado 1: con signos de advertencia de fuga de plasma, no sangrados, prueba del torniquete (+)

Grado 2: con signos de alerta de fuga de plasma y sangrados.

Diátesis hemorrágica: evidencian deterioro de plaquetas, coagulación y fragilidad capilar. Se presentan como: petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragia, ginecorragia, microhematuria. Hemorragias graves: gastrointestinal, hematuria; las localizadas en snc, corazón y pulmón son raras.

Grados 1 y 2 representan casos leves sin shock.

Grado 3: dengue grave con amenaza de shock

Insuficiencia o falla circulatoria, manifestado por pulso débil y rápido e hipotensión con piel fría, húmeda e inquietud.

Grado 4: dengue grave con profundo shock (pulso y presión no detectados)

Grados 3 y 4 conocidos como Sindrome de Shock por Dengue (SSD)[5,6,7,8].

MARCADORES BIOQUIMICOS DE GRAVEDAD

1) Ldh (compromiso hepático y musculo estriado), Got y Pcr elevadas con albúmina baja (<4): relacionado a gravedad y predictor de curso clínico.

2) Serotipo viral.

DIAGNOSTICO: aislamiento viral, detección de NS1Antígeno de proteína estructural del dengue, IGM/IGG por Elisa.

TRASTORNOS HEMATOLOGICOS

HALLAZGOS ANORMALES DEL LABORATORIO: hematocrito elevado, linfocitosis, linfocitos atípicos, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia, aumento de Tp y Aptt, Trombina aumentada o normal. La mayoría de pacientes se recupera durante la convalecencia en 1-2 semanas luego de la defervescencia[5,8,9].

DISFUNCION PLAQUETARIA: durante fase aguda. Daño en agregación con ADP, aumento de Trombomodulina y F4 plaquetario (aumento de secreción y agotamiento plaquetario).

PLAQUETOPENIA

El N° de plaquetas comienza a disminuir durante la etapa febril, alcanzan su nadir en etapa tóxica, su frecuencia es del 74% y de carácter transitorio con recuperación entre el 9° o 10° día.

Su fisiopatología poco clara y entre las causas se mencionan:

1. Supresión de Médula Osea (efecto directo sobre megacariocito).
2. Destrucción periférica (anticuerpos)
3. Aumento de consumo/secuestro (interacción plaqueta-endotelio infectado por virus que puede causar adhesión y lisis plaquetaria), vasos viscerales (bazo, hígado).
4. Aumento de unión de plaquetas y neutrófilos activados sobre el endotelio infectado, forman Nets y activan plaquetas.
5. Complejos inmunes que contiene antígenos de dengue sobre las plaquetas
6. Influencia de citoquinas Ej: aumento de IL-8.
7. Proteina NS1 interactúa con TLR4 y TLR2 expresado en plaquetas que conduce a activación, agregación y adhesión a células endoteliales y fagocitosis por macrófagos.
8. Reactividad cruzada de anticuerpos dirigidos contra Antígenos NS1 y plaquetas
9. Agregados de monocitos y plaquetas producen trombocitopenia y fuga de plasma.
10. Serotonina (liberada por monocitos) mejora la activación de plaquetas mediadas por virus dengue promoviendo plaquetopenia.
11. Destrucción mediada por complemento.
12. Factor Activador de Plaquetas (PAF) induce agregación-plaquetopenia.

No hay guías claras de manejo terapéutico. Generalmente la trombocitopenia en FD no responde a corticoides. Las transfusiones profilácticas de plaquetas (ausencia de sangrado), se asocian a mayores costos (> tiempo de recuperación e internación) y riegos 2°. Hay controversia respecto al gatillo (<20.000/mm³) para transfusión y su eficacia (no reomendadas)

TROMBOCITOPENIA PERSISTENTE

Las infecciones virales tal como Hiv, Hvc, Zoster, ParvovirusB19, pueden preceder la ocurrencia de Pti. La trombocitopenia persistente (TP) en dengue más allá del día 11, es inusual de acuerdo a escasos reportes, durando alguna de ellas meses y suelen deberse a PTI. En caso de persistencia, debería realizarse nueva historia clínica, exámen físico, evaluando presencia de hepato-esplenomegalia, adenopatías y búsqueda de otras manifestaciones para excluir causas 2°.

Por lo tanto en TP post dengue, la PTI debería ser considerada como uno de los diagnósticos diferenciales luego de excluir otras condiciones con trombocitopenia, evidenciándose patogenia predominantemente inmunológica y no atribuir la PTI a infección por dengue.

Tratamiento: puede recuperarse espontáneamente o responder a Corticoides, IgEV en caso de requerir rápido aumento de plaquetas. Si no hay respuesta a 1° línea, realizar estudio de médula ósea para excluir leucemia aguda, linfoma, displasia o infiltración medular[9,10].

TROMBOCITOSIS

Las plaquetas son reactantes de fase y aumentan en condiciones como: infección, neoplasias, hipoesplenismo entre otras, asociadas a Pcr y eritrocedimentación elevadas. La progresión de trombocitopenia a trombocitosis en dengue es rara. En pacientes con severa trombocitopenia hay aumento de concentración de TPO y es inversamente ralacionada al n° de plaquetas.

Este aumento ocurre en el momento que la enfermedad alcanza un pico en la defervescencia, cuando ocurre el nadir de plaquetas y disminuye a normal cuando se produce la reversión de la plaquetopenia. Esta trombocitosis de rebote proporcionada por la severidad de la trombocitopenia precedente y seguida de un aumento significativamente alto de plaquetas.

Manejo: no hay concordancia, las guías inglesas sugieren AAS 75 mgr/d (no hay datos que soporten esta conducta), otros la sugieren con más de 1.000.000/mm³ o en pacientes de riesgo[11,12,13].

MICROANGIOPATIA ASOCIADA A DENGUE

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es un raro desorden, puede ser idiopática, autoinmune o 2°. En estas últimas se destacan las causas infecciosas como Hiv, Hvc. Respecto a la asociación con dengue hay algunos casos publicados y se está volviendo un fenómeno cada vez más renombrado aunque su incidencia es desconocida. Es necesario un alto índice de sospecha para una infección de amplia diseminación. En algunos casos se estudió ADAMTS13 y se documentó su disminución ocasionada por IgG producida durante FD. Es importante diferenciar encefalopatía y daño renal agudo, ya que pueden obedecer a dengue. Es necesario un exámen clínico y parámetros de laboratorio para

definir diagnóstico e iniciar tratamiento de soporte más recambio plasmático a la brevedad para reducir morbi-mortalidad. Algunos pacientes han requerido Cortocoides y Rituximab. En otros casos se documentó Sindrome Urémico Hemolítico (SUH), que requirió hemodiálisis[14,15,16].

ALTERACIONES HEMOSTATICAS

La fuga de plasma y la hemostasia anormal son características fisiopatológicas del dengue y los mecanismos de sangrado obedecen a: trombocitopenia, vasculopatía, coagulopatía y cid. Las manifestaciones hemorrágicas más comunes se atribuyen a plaquetopenia, una proporción importante se debe a presencia de coagulopatía (prevalencia 22,3% en dengue grado 3-4). Un Aptt prolongado (42,9% en FHD y SSD) demuestra una correlación entre este y hemorragia, no así el Tp prolongado (16,4%), considerado un predictor < confiable.

En etapa febril aguda típicamente podemos hallar Aptt, Tp y Trombina prolongados, excepto en SSD donde están significativamente aumentados. Se debe a daño hepático, con disminución variable de los Factores de Coagulación (FC) incluyendo I, II, V, VII, VIII, IX, X. IL6 regula negativamente en la síntesis del FC XII (inicia la vía extrínseca).

El Factor Tisular (FT) está significativamente elevado durante etapa febril, especialmente en SSD, con normalización gradual en convalecencia.

Inhibidores naturales como ATIII generalmente normal/disminuido, PC y PS ligera o importante disminución (por fuga de proteínas a través del endotelio) en estado febril y tóxico, como así también disminución significativa en SSD por consumo y daño hepático directo[5,17,19].

En coagulopatía con sangrado utilizar Plasma Fresco Congelado, Crioprecipitados. En hemorragia grave no controlada podría utilizarse FVIIa Recombinante.

FIBRINOLISIS:

Hay ligero aumento de TPA, ligera disminución de PAI-1 y Factor inhibidor de trombina activada (TAFI) durante el estado febril y tóxico. En etapa de SSD el PAI-1 está significativamente elevado y correlaciona con pobre pronóstico. Disminución de α2antiplasmina. Hay aumento de PDF y D-D. Por lo tanto el balance coagulación-fibrinolisis es fundamental para un resultado favorable donde los cambios más profundos de este balance son encontrados en SSD[5,19].

Los pacientes que presentan sangrado importante pueden entrar a una etapa irreversible y refractaria que resulta en > mortalidad, siendo necesario monitoreo clínico y laboratorio, rastreando el progreso de la enfermedad y administrando un tratamiento temprano para el trastorno de coagulación que redunda en disminución de mortalidad[17,18,19].

TROMBOEMBOLIA VENOSA ASOCIADA A DENGUE

Estudios realizados en Brasil y Asia reportan que en el 5,1% de todos los pacientes con dengue presentaron eventos trombóticos: M.Inferiores, Ep, Mesentérico/Portal, Cerebral y puede ocurrir con > frecuencia a partir del día 7 de fiebre.

Algunos mecanismos propuestos son: a) Pérdida de factor de protección endotelial (aumento de expresión de trombomodulina y por efecto viral b) Disminución de concentración de ATIII, Pc, Ps c) Cid (microtrombos), d) Deshidratación severa, e) Trombocitosis reactiva f) Anticuerpos antifosfoipídicos g) Incactividad del paciente por enfermedad h) Valorar otros factores de riesgo individuales. En paciente internado hacer Score de Riesgo Trombótico.

Manejo: es un dilema. Anticoagulación: Hbpm, Dicumarínicos, con riesgo hemorrágico (valorar plaquetas), durante 6 meses (Rin 2-3). Escasos reportes con Rivaroxaban. Trombolíticos en Ep masiva con inestabilidad hemodinámica (alto riesgo hemorrágico).

FIEBRE CHIKUNGUNYA

Es una enfermedad que se ha extendido explosivamente a varias regiones del mundo, convirtiéndose en una enfermedad emergente global, reportándose casos importados y autóctonos.

El agente etiológico es el VIRUS CHIKUNGUNYA (CHIKV), un Arbovirus, aislado por primera vez en 1952 en Tanzania. Los 1° casos aparecidos en las Américas datan del 2.013.

Hay 2 ciclos de transmisión:

Selvático: los vectores son mosquitos Aedes Furcifer, Taylori, Africans, Luteocephalus, transmiten el virus a primates no humanos, roedores y pájaros (reservorio, amplificación).

Urbano/Epidémico/Endémico: vector A. Aegypti

y Albopictus, transmiten a humanos (reservorio), ciclo humano-mosquito-humano. Favorecido por cambio climático, uso de contenedores plásticos, comercio de neumáticos, viajes. En nuestro país se desarrolló el A. Aegypti como vector.

Transmisión no vector:

- Intraútero en la gestante en período de viremia o en mujer con enfermedad crónica
- Perinatal entre días - 4 y +1 del parto (infección del RN 50%, constituyen una población de riesgo). La cesárea no previene infección. No hay evidencia que la leche materna transmita el virus.
- Posible transmisión a través de sangre: personal de laboratorio, transfusión de sangre, hemocomponentes y de transplante de órganos (Ej: corneas)[21,22].

CLINICA:

Generalmente es una enfermedad autolimitada con una duración de 7-10 días y su recuperación se asocia a potente respuesta inmune que puede inferir protección contínua.

ETAPA AGUDA: dura alrededor de 10 días. Fiebre abrupta hasta 38-39°C, contínua o intermitente o bifásica (separada por 3-4 semana), escasa respuesta antipiréticos, dura varios días a 2 semanas. Otros: cefalea, mialgias, fatiga, náuseas, vómitos, anorexia, confusión, mareos, dolor retroocular y trastornos visuales, adenopatías (pequeñas, cervicales), poliartralgias 100% (severas, incapacitantes predominio distal: tobillos, manos y grandes articulaciones)

ETAPA CRONICA: en aquel en que hay persistencia de síntomas más allá de 3 meses. Produce deterioro importante de calidad de vida e impacta en la economía. Las artralgias dominan la etapa, puede durar meses, años - hasta 3 o más (preferentemente rodilla: 64%); aparición de artropatía, erosiones articulares, teno-sinovitis y similitud clínica con Artritis Reumatoidea. Acompañada de fatiga, fiebre recurrente, afección de piel, lesiones tipo vasculitis, Raynaud, infecciones respiratorias. En el laboratorio puede detectarse Factor Reumatoideo (+), PPCitrulado (+)[20,21,22,23].

DIAGNOSTICO: Criterios clínicos, Epidemiológicos y Laboratorio: pruebas virológicas (cultivo-RT-PCR), serológicas: detección de Ac IGM e IGG[21].

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

Son poco mencionadas en la literatura, hay comunicaciones por leucopenia/neutropenia linfocitosis/linfopenia, trombocitopenia, trombocitosis, trastornos de coagulación, microangipatía trombótica (MAT) y trombosis.

DESORDENES HEMOSTATICOS

TROMBOCITOPENIA: es ocasional en pacientes infectados, generalmente leve, < de 100.000/mm^3 es rara. Es multifactorial: supresión de médula ósea, adherencia al endotelio, anticuerpos anti plaquetas (Ac) (reacción cruzada antígeno viral (Ag)-Ag plaquetario). En un estudio transversal de arbovirus en Pakistan se detectó trombocitopenia en el 18% de pacientes; estos habitualmente no necesitan ningún manejo específico y su recuperación es rápida y espontánea.

TROMBOCITOSIS: los aislados reportes corresponden a edad pediátrica[24].

FUNCION PLAQUETARIA: estudios ultraestructurales han demostrado que la infección CHIKV se asocia a degranulación y lisis, aumento de P-Selectina y Caspasa4. Esta fuerte activación plaquetaria conduce a la formación de Inflamasome NLRP3 y IL-1B con liberación de sustancias inflamatorias y citoquinas. Por lo tanto la activación plaquetaria contribuiría a la amplificación inflamatoria durante la fase aguda, pudiendo ésta estar implicada en la progresión a fase crónica de la enfermedad.

COAGULOPATIAS: las manifestaciones atípicas del CHIKV envuelven a sistema nervioso central, corazón (ambas causas de muerte), riñón e hígado, siendo más frecuente en > de 65 y con comorbilidades. Durante la infección aguda puede haber hepatopatía severa, desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID) acompañada de necrosis cutánea grave, fallo multiorgánico, aumento de D-D, pruebas globales y fibrinógeno alterado. En estos casos también se ha reportado trombosis.

HEMORRAGIAS: poco frecuentes-raras, consideradas atípicas. Presentación cutáneo-mucosa: epistaxis, gingivorragia, hemorragia conjuntival, con prueba del torniquete positiva.

Algunos presentan coinfección con Dengue con

trombocitopenia severa y potencial sangrado.

TROMBOSIS ASOCIADA A FIEBRE CHIKUNGUNYA

La asociación Hiv, Hvc e Influenza y tromboembolia venosa (TEV) ha sido bien establecida.

Entre los mecanismos asociados a esta complicación se mencionan:

- Aumento de factores pro-coagulantes.
- Injuria y activación endotelial, provocando aumento de expresión de Factor Tisular (FT) en membrana celular y activación de la vía extrínseca.
- Activación de micropartículas (infección viral induce producción y liberación) que actúan como pro-coagulantes.
- Disminución de inhibidores naturales de la coagulación (ATIII, PC,PS)
- Ac Antifosfolípidos
- Aumento de factor Won Willebrand
- Aumento de adhesión plaquetaria

Las referencias en la literatura son escasas y la TEV podría manifestarse en casos graves de infección por CHIKV, ya que los procesos agudos o crónicos que pueden provocar lesión endotelial se combinan con inmovilización del paciente por severa restricción de la locomoción ocasionados por mialgia o artralgias intensas, astenia y deshidratación por fiebre elevada, sin requerir ser portadores de trombofilia. El desarrollo de complicaciones como Guillen-Barre y paso a cuidados intensivos (UTI) aumentan riesgos de TEV.

El D-D se encuentra elevado en CHIKV 63,8% de pacientes y apoyan el riesgo de trombosis; se debe valorar cuando el resultado es negativo junto a una probabilidad baja o intermedia de TEV.

Los mecanismos de trombosis no están definidos y por dilucidarse, pero CHIKV, puede estar asociado a alto riesgo de TEV, respaldado por niveles elevados de D-D, la clínica y situaciones predisponentes. Por lo que es necesario definir estrategias terapéuticas para prevención de esta complicación en esta población frágil[25].

MICROANGIOPATIA TROMBOTICA Y FIEBRE CHIKUNGUNYA

Hay reportes de MAT asociadas a infecciones por bacterias, parásitos y virus. Entre estos Parvovirus B19, Hiv, Dengue, Influenza, Hepatitis viral, Htlv-1, Cmv, H.Zoster han demostrado el potencial de las enfermedades virales para actuar como desencadenante de diátesis microangiopáticas. Los arbovirus pueden estar asociados a esta complicación, presentar signos y síntomas clínicos inespecíficos y donde la serología hace la diferencia.

La formación de Anti-ADAMTS13 (Ac), ha sido implicada en la génesis de casos de PTT adquirida, por lo que las infecciones son importantes gatillos para diátesis microangiopáticas.

Tanto DENV o CHIKV pueden presentarlas solas o como coinfección (rara).

El empeoramiento de plaquetopenia, anemia (incluso leve, ya que no es común en estas), los trastornos neurológicos y esquistocitos en sangre, sugieren el diagnóstico de MAT. En este caso la actividad < al 10% de ADAMTS13, test serológicos (IGM e IGG) para DENV y CHIKV confirman infección o coinfección y diagnóstico de MAT 2° asociada a Arbovirus.

Debido a la gravedad y letalidad de la MAT es importante que los médicos estén preparados para identificar y sospechar los casos durante epidemias de arbovirus, realizar el diagnóstico y comenzar precozmente el tratamiento oportuno y rápido con plasmaféresis[26,27].

FIEBRE ZIKA

La fiebre del Zika es una enfermedad sistémica causada por un arbovirus y transmitido por mosquitos A. Aegypti (principal vector), A. Albopictus y Africanus. El nombre se le dio después del aislamiento del virus en 1947 de un mono centinela rhesus en el bosque Zika, ubicado cerca de Entebbe (Uganda). Se ha convertido recientemente en un problema de salud pública de importancia mundial después de su propagación a través de las Américas, siendo durante el año 2015 Brasil y Paraguay los países más afectados. Esto ha generado importantes brotes epidémicos, siendo favorecida esta propagación mundial por la actividad humana.

En el mosquito la incubación es de alrededor de 10 días y tiene una capacidad de infectar durante 60 días, luego de adquirirlo[28].

La transmisión de la infección puede ser[29,30]

1) a través del vector

2) independiente del vector:

- Vertical madre-hijo. En cualquier momento del embarazo, a través de la barrera placentaria o

durante el parto, detectándose ARN viral en placenta y líquido amniótico y leche materna.
- Relaciones sexuales. Se detecta en semen hasta 60 días luego del inicio de la infección.
- Transfusión de hemocomponentes. Se detecta en donantes asintomáticos.
- Mordedura de monos.

CLINICA
La Incubación es de 3-7 días (rango 3-14) luego de la picadura; el 20% son sintomáticos, la infección dura días o semanas, generalmente con intensidad leve y autolimitada, adquiriendo inmunidad permanente y sin reportes de reinfección.
SIGNOS Y SINTOMAS:
Fiebre aguda por 24-48 hs, generalmente leve.
Rush, máculo-papular-pruriginoso, en cara, tronco y extremidades que persisten alrededor de 3 meses
Artralgias
Conjuntivitis no purulenta
OTRAS MANIFESTACIONES: mialgias, cefalea, mareos, vértigo, hipoacusia, dolor dorso-lumbar, dolor abdominal, constipación, diarrea, edema de miembros, trastornos visuales por compromiso retiniano.
La intensidad y variabilidad de signos y síntomas clínicos se modifica según las áreas donde se ocasionó el brote.
Es importante valorar la presentación clínica, preponderancia de signos o síntomas que orientaran a algunas de las enfermedades virales transmitida por el mismo vector, teniendo en cuenta la posibilidad de casos de coinfección (raras) de DENV, CHIKV y ZIKA.
DIAGNOSTICO: en función de la epidemiología, clínica y laboratorio (fundamental para diferenciar otras virosis con clínica similar en áreas endémicas de DENV y CHIKV).
Detectar ARN viral por PCR (hasta 10 días de aparición de síntomas), en suero en fase aguda.
Otras: saliva y orina (esta última con carga viral más alta y mayor tiempo), tejido fetal, placenta y líquido amniótico.
Detección de anticuerpos espécificos contra Zika (IgM,IgG)
Cultivo viral.
COMPLICACIONES:
NEUROLOGICAS: Guillen-Barré, encefalitis, meningitis.
CARDIOVASCULARES: Insuficiencia Cardíaca, Arritmias.
FETALES: microcefalia y otras anomalías congénitas.

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS
Son poco mencionadas en la literatura, hay comunicaciones por leucopenia, linfocitosis (elementos activados), trombocitopenia, trastornos de coagulación y trombosis.

DESORDENES HEMOSTATICOS
TROMBOCITOPENIA
Generalmente si ocurre es leve, con recuperación espontanea, rápida y sostenida. Las formas moderadas o severas con < de 20.000/mm^3 son muy raras, pero potencialmente graves; muchas de las cuales resultaron en púrpura trombocitopénica inmune (PTI)
Riesgo de trombocitopenia grave: 0,018%; Riesgo de desenlace fatal: 0,0031%.
Sangrados: gingivorragia, epistaxis, púrpura húmeda, cutáneos y hematuria.
Mortalidad rara, población anciana la de > riesgo, lo que requiere terapéutica urgente.
PAMO: hipercelular, sin displasia, consistente con PTI.
TRATAMIENTO: Según opinión de expertos
IgEV - Corticoides (ciclos cortos, Prednisona, Metilprednisolona). En los que presenten contraindicaciones a estos utilizar IgEV o IgAntiD.
Transfusión de plaquetas con pobre o mínima respuesta. Solo en caso de hemorragia grave, riesgo de vida (necesidad de un rápido aumento de plaquetas para lograr hemostasia), además podrían sumarse las 2 opciones previas.
En pacientes con sangrado muy leve o núlo se puede plantear observación independiente del número de plaquetas (umbral 20.000/mm^3).
Pacientes con PTI crónica e infección con Zika pueden presentar exacerbación de la plaquetopenia, requieren observación y eventual tratamiento de rescate[31,32,33].

TRASTORNOS DE COAGULACION
Puede provocar coagulopatía y sangrados. Generalmente asociados a plaquetopenias severas (< 10-20.000/mm^3), cursando con disminución de fibrinógeno y aumento de PDF.
De los casos publicados varios coincidían con

compromiso hepático (> factor de riesgo de coagulopatía por efecto viral directo sobre el hígado); Otros casos estaban asociados a comorbilidades como hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad y trombocitopenias inmunes[34].

RIESGO DE TROMBOEMBOLIA VENOSA

Durante el brote de Zika, algunos pacientes presentaban aumento del diámetro de miembro superior o inferior; atribuidos al proceso inflamatorio sistémico, los cuales tardaban en resolverse.

Si bien no hay datos sólidos que respalden esta asociación y los mecanismos no son bien conocidos, la relación de otros virus (Hiv, Hepatitis) con inflamación y estado hipercoagulable, ha sido documentada. Tanto los factores pro-coagulantes (Ej: micropartículas), injuria endotelial con aumento del factor tisular y adhesión plaquetaria participan en su patogenia.

Probablemente los trastornos de locomoción por artralgias, mialgias, dolor dorso-lumbar o la complicación con síndrome de Guillen-Barré (presentan niveles > de D-D apoyando riesgo de trombosis) más el daño endotelial podrían predisponer a la aparición de TEV.

Es necesario definir pacientes con alto riesgo para TEV con infección viral, los que podrían ser candidatos a profilaxis antitrombótica o definir estrategias para la prevención de estos casos[35].

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Khan M, Yang Z, Lin CH. Dengue overview: An updated systemic review Journal of Infection and Public Health 16 (2023) 1625–164.
2. Díaz Quijanoa F, Ruth Martínez-Vegaa R, Villar-Centeno L. Indicadores tempranos de gravedad en el dengue Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23(9):529-32.
3. Srichaikul T, Nimmannitya S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. BaillieÁ re's Clinical Haematology. Vol. 13, No. 2, pp. 261±276, 2000.
4. Catalá-Rivero Y, García-Fernández M, Álvarez-Ravelo Y, y col. Características demográficas, clínicas y alteraciones hematológicas en pacientes adultos con dengue. Rev Ciencias Médicas. 2023; 27(2023): 5641.
5. Chuansumrit A, Chaiyaratana W. Hemostatic derangement in dengue hemorrhagic fever. Thrombosis Research 133 (2014) 10–16
6. Castrillón M, Iturrieta N, Cativelli S,Padilla F. Hallazgos ultrasonográficos en pacientes con Dengue. Revisión de la literature. RAR - Volumen 74 - Número 1 – 2010
7. Hamsa B, Srinivasa S, Prabhakar K, Raveesha A, Manoj A. Significance of APTT as early predictor of bleeding in comparison to thrombocytopenia in dengue virus infection. Int J Res Med Sci. 2019 Jan;7(1):67-70
8. Adane T, Getawa S. Coagulation abnormalities in Dengue fever infection: A systematic review and metaanalysis. PLOS Neglected Tropical Diseases August 18, 2021.
9.
10. Boo Y, Lim S, P'ng H, Liam C, Huan N. Persistent thrombocytopenia following Dengue fever: What should we do? Malaysian Family Physician 2019; Volume 14, Number 3
11. ISLAM D, AKTER K, CHOWDHURY S, SATTAR M, ARKAR S, RAHMAN A) PERSISTENT THROMBOCYTOPENIA IN DENGUE FEVER IS RARE BUT NOT UNCOMMON – CAN BE TREATED WITH STEROID SUCCESSFULLY. Bangladesh J Medicine 2021; 32 : 62-64
12. Egodage U, Dissanayake N, Dahanayake M, Bodinayake C. Dengue fever associated with extreme reactive thrombocytosis. Ceylon Medical Journal 2016; 61: 194-19
13. Richa S, Sadadiwala A, Pankaj A, Shashi S. Post Dengue Reactive Thrombocytosis- A Case Report. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2022 Jul, Vol-16(7): SD04-SD05
14. Bandil N, Shah D, Gupta S, Setia S, Acharya S, Shukla S. Erythromelalgia- An atypical manifestation of reactive thrombocytosis in Dengue fever. Arch Gen Intern Med 2022 Volume 6 Issue 5
15. Tee T, Cader R. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Dengue Fever. Indones J Intern Med • Vol 53 • Number 2 • April 2021
16. Biswas R, Das S, Chakrapani A, Sen S. Induction of thrombotic thrombocytopenic purpura by dengue virus infection in a critical patient: Role of therapeutic plasma exchange. Asian Journal of Transfusion Science – Volume 17, Issue 2, July-December 2023
17. Rana A , Ahlawat P, Upadhyay P, Gupta A, Bansal A. Dengue Infection Triggering Concurrent Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Case of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Cureus 15(8): e43684 2023
18. Hamsa B, Srinivasa S, Prabhakar K., Raveesha A., Manoj A. Significance of APTT as early predictor of bleeding in comparison to thrombocytopenia in dengue virus infection. Int J Res Med Sci. 2019 Jan;7(1):67-70. R
19. Kavitha R, Denny C. A Study of Incidence and Significance of Coagulopathy among Dengue Patients Admitted in a Tertiary Care Hospital at Tirunelveli, Tamil Nadu, India. National Journal of Laboratory Medicine. 2020 Apr, Vol-9(2): PO04-
20. Govind R. Patel, Thanvi I, Nadeem M, Kanwaria R. Coagulation abnormalities and their relationship with bleeding manifestations

in patients with dengue-A single center observational study. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 2023; 16(2): 65-71

21. Bartholomeeusen K, Matthieu Daniel M, LaBeaud D, Gasque P,5, Peeling R, Kathryn E. Stephenson K y col. Chikungunya fever. Nature Reviews Disease Primers. (2023) 9:17
22. Shana M,Peper S, MD1, Monson B, Van Schooneveld T, Smith C. : A Case Report and Literature Review of Chikungunya Virus. J Gen Intern Med 2015, 31(5):576–81
23. Khoury V y Pablo R. Camilo P. La enfermedad producida por el virus chikungunya. ¿Qué esperar luego del estadio agudo? Reumatol Clin. 2016;12(1):1–3
24. Palacios-Martínez D, Díaz-Alonso R, Arce-Segura L y Díaz-Vera E. Chikungunya, una enfermedad vírica emergente. Propuesta de un algoritmo de manejo clínico. Semergen. 2015; 41(4):221-225. LOGICAL AMETERS IN SOME CHIKUNGUNYA IENTS, YEMEN
25. Martínez-Medina M, Torres-Campa A, Bojórquez-López C. Reactive thrombocytosis in a child with fever chikungunya. Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2018; 35(2); 109-113
26. Arêas Marques M, Penza Adami de Sá F, Lupi O, Brasil P, Von Ristow A Trombose venosa profunda e vírus chicungunha. J Vasc Bras. 2017 Jan.-Mar.; 16(1):60-62
27. Epelboin L, Bidaud B, Mosnier E, Le Turnier P, Vesi G, Ga€elle W y col. Fatal case of chikungunya and concomitant thrombotic thrombocytopenic purpura in French Guiana during air flight medical evacuation. Journal of Travel Medicine, 2017, 1–3
28. Almeida Bastos M, Oliveira de Araújo R, Sousa Oliveira D, Melo Cavalcante A, Bezerra da Silva Junior G. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with dengue and chikungunya virus coinfection: case report during an epidemic period. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2018;60:e48
29. Bandeira A, Leandro Gois L, Soares Campos G, Sardi S, Yssel H, Vincent Vieillard V y col. Clinical and laboratory findings of acute Zika virus infection in patients from Salvador during the first Brazilian epidemic. b r a z j i n f e c t d i s. 2 0 2 0;2 4(5):405–411
30. Liu R, Wang X, Ma Y, Wu J, Mao C, Yuan L y col. Prevalence of Zika virus in blood donations: a systematic review and meta-analysis. Infectious Diseases (2019) 19:590
31. Sharp T, Muñoz-Jordán J, Perez-Padilla J, Bello-Pagán M, Pastula Rivera D, Salinas J y col. Zika Virus Infection Associated With Severe Thrombocytopenia. Clinical Infectious Diseases® 2016;63(9):1198–201
32. Van Dyne E, Neaterour P, Rivera A, Bello-Pagan M, Adams L, Munoz-Jordan J y col. Incidence and Outcome of Severe and Nonsevere Thrombocytopenia Associated With Zika Virus Infection—Puerto Rico, 2016. Open Forum Infectious Diseases29 November 2018.
33. De Pijper C, Schnyder J, Abraham C, Peter Grobusch G, . A review of severe thrombocytopenia in Zika patients – Pathophysiology, treatment and outcome. Travel Medicine and Infectious Disease 45 (2022) 102231.
34. Wu Y, Cui X, Wu N, Song R, Yang W, Zhang W y col. A unique case of human Zika virus infection in association with severe liver injury and coagulation disorders. Scientific Reports 7: 11393. September 2017.
35. Ramacciotti E, Agati L, Aguiar V, Wolosker N, Guerra J, Almeida R y col. Zika and Chikungunya Virus and Risk for Venous Thromboembolism. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. Volume 25: 1-5. 2019

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Cuando los DOAC no son una opción anticoagulante posible

When Direct Oral Anticoagulants should not be standard treatment

Silvina Golglid.

Médica hematóloga, Sanatorio Anchorena San Martín, Bs. As; Argentina.

silvina.golglid@sasm.com.ar

SIMPOSIO SAH – CAHT

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 237-247
Octubre 2024

Palabras claves: anticoagulantes orales directos, antagonistas de vitamina K, anticoagulación.

Keywords: direct oral anticoagulant, vitamin K antagonist, antithrombotic treatment.

Introducción

Los anticoagulantes orales directos (DOAC) son la primera opción de tratamiento en fibrilación auricular sin estenosis mitral moderada o severa y tromboembolismo venoso[1,2,3]. Esto se basa tanto en estudios prospectivos randomizados como en observacionales y de la vida real. Por la alta prevalencia de estas patologías, la mayoría de los pacientes con indicación de anticoagulación se beneficiará con el uso de DOAC. La cuestión ya no es a quién indicarle los DOAC, sino a quién no. El manejo de DOAC se ha difundido entre médicos de varias especialidades ya que no requiere monitoreo de coagulación. Es así que la lista de las patologías en las que los DOAC están indicados y en las que no lo están, en general, la pueden manejar todos los facultativos. Pero sigue siendo campo del hematólogo/a el manejo en profundidad de estos fármacos. Si bien hay escenarios donde la evidencia es clara, hay otros donde la evidencia es contradictoria o escasa. En este sentido, no basta con tener en cuenta el listado de los "permitidos" y los "prohibidos" de DOAC. El tratamiento del paciente de la vida real que por diversas condiciones particulares no puede ser incluido con claridad en ese listado nos obliga a ir más allá: ¿no están indicados por ser perjudiciales? ¿tienen menor beneficio? ¿poseen alguna interacción conocida? Solo el conocimiento de estas respuestas nos llevará a tomar la mejor decisión en el paciente individual.

El objetivo de este artículo es describir y analizar los escenarios clínicos donde no se indica anticoagulación con DOAC.

Según la evidencia actual los DOAC no deberían ser indicados en recambio valvular mecánico, síndrome antifosfolipídico y fibrilación auricular asociada a estenosis mitral reumática moderada a severa. En otras situaciones la evidencia no es concluyente: trombosis asociada a catéteres, trombosis venosa cerebral, trombosis de sitios inusuales, trombos en el ventrículo izquierdo y enfermedad renal en estadíos avanzados.

Recambio valvular mecánico

Los estudios de DOAC que se realizaron en recambio valvular mecánico se basaron en la comparación con warfarina.

El primero de ellos evaluó el Dabigatrán (RE-ALIGN)[4]. Este estudio se interrumpió precozmente por un exceso de trombosis y sangrado en comparación con Warfarina. Los eventos trombóticos o tromboembólicos fueron 5% Vs 0% y los sangrados 4% Vs 2%. Se formularon subgrupos para establecer la dosis adecuada de Dabigatrán: 150mg, 220 mg y 300 mg, suministrados cada 12hs. A lo largo del estudio se realizaron ajustes para alcanzar un valor plasmático de Dabigatran de 50 ng/ml. La decisión de estas dosis se basó en conceptos farmacocinéticos tomados de otro escenario clínico, la fibrilación auricular (FA). Esto podría haber condicionado los resultados negativos siendo que el mecanismo trombogénico es diferente en las superficies metálicas. Además, la mayor parte de los pacientes que se incluyeron en el estudio se encontraban en un postoperatorio temprano de reemplazo valvular (3 a 7 días) donde el contexto inflamatorio trombogénico es mayor. El uso de puente con heparina ajustada resultaría más beneficioso en los primeros días luego de la cirugía. Los niveles plasmáticos de Dabigatrán propuestos a partir de los estudios de FA durante las primeras 4 semanas, fueron difíciles de alcanzar, seguramente porque la población de pacientes para recambio valvular es más joven y con mejor clearence renal que aquella en estudios de FA. También existe menor biodisponibilidad de la droga por alteraciones en la absorción intestinal en un postoperatorio temprano. El exceso de trombosis fue acompañado de mayor tasa de sangrados mayores, mayormente en las primeras dos semanas y a predominio de hemopericardio. Esto llevó a una alta tasa de discontinuación de Dabigatrán del 32%. Otro dato relevante es que el tiempo en rango terapéutico del RIN (TTR) fue del 49% bajo Warfarina y el tiempo en rango terapéutico bajo Dabigatran fue del 85%. El estudio se suspendió precozmente luego de incluir 252 pacientes por falta de beneficio con exceso de riesgo.

Estos resultados plantean un diseño diferente para los siguientes estudios de DOAC en reemplazo valvular mecánico. El estudio PROACT-Xa[5] que evaluó Apixaban, ingresó pacientes después de los primeros 3 meses del recambio valvular y utilizó una válvula On-X en posición aórtica, la cual tiene menor efecto trombogénico que las válvulas convencionales. De hecho, las válvulas aórticas On-X tienen un RIN target de 1,5-2 autorizado en las recomendaciones de las guías actuales. Bajo un criterio de no inferioridad, se comparó Apixaban 5 mg cada 12 hs Vs Warfarina con RIN target 2-3. Las trombosis fueron del 4,2% vs 1,3% /pte-año en Apixaban vs Warfarina. El TTR en la rama de Warfarina fue de 72%. El estudio fue interrumpido precozmente luego de incluir 800 pacientes por un exceso de trombosis valvular y tromboembolismo en la rama de Apixaban. El sangrado mayor tuvo una tendencia no significativa a favor de Apixaban. Cabe destacar que, en ambas ramas, la tasa de sangrado fue mayor a la esperada. Este estudio concluyó que el Apixaban es inferior que la Warfarina en prevenir trombosis y tromboembolismo.

En el año 2020 se realizó un estudio piloto, RIWA, comparando Rivaroxabán 15 mg cada 12 hs vs Warfarina en válvulas aórticas mecánicas. Se incluyeron 70 pacientes y se observó similares tasas de eventos trombóticos y de sangrado en ambas ramas. Estos resultados favorables fueron la base del estudio RENOVATE que planea aleatorizar 1300 pacientes y finalizará en 2025.

Por el momento la utilización de DOAC en reemplazo valvular mecánico solo se debería realizar en contexto de ensayos clínicos. Aunque el Rivaroxaban todavía podría tener algún lugar, los antagonistas de vitamina K son los únicos anticoagulantes aprobados luego de un reemplazo valvular mecánico.

Síndrome antifosfolipídico (SAF)

Con respecto a prevención primaria de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL+), ningún estudio ha concluido beneficio en la indicación de anticoagulación, aunque sí un aumento de los episodios de sangrados aún a RIN target de 1,5-2[6]. En cambio, la anticoagulación es el tratamiento principal para prevención secundaria en SAF. Cuatro trabajos randomizados evaluaron la eficacia y seguridad de DOAC en SAF. Todos ellos fallaron en encontrar no inferioridad con respecto a Warfarina tanto en eficacia como en seguridad. Las guías ESC 2019 (European Society of Cardiology) y ASH (American Society of Hematology) recomiendan NO usar DOAC en todos los pacientes con SAF. Sin embargo, las guías ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis), EULAR (European League Against Rheumatism) y BSH (British Society for Hematology), permiten el uso de DOAC como segunda opción luego de los AVK en pacientes con un perfil de riesgo determinado (NO triple positivos

y sin trombosis arteriales previas), que hayan experimentado efectos adversos a AVK o no tengan posibilidad de acceso para realizar el monitoreo. Esto se sustenta en la alta tasa de morbilidad en pacientes con SAF sin recibir tratamiento anticoagulante, mayor al 11,1% a 2 años[7]. Un estudio observacional con 1000 pacientes observó 15% de re-trombosis a 5 años en pacientes con SAF aún bajo tratamiento con AVK[8].

Un primer estudio con Rivaroxaban vs Warfarina comparó la capacidad del paciente de generar trombina y otros parámetros de coagulación en pacientes con SAF[9]. No hubo eventos clínicos a evaluar ya que el tamaño de la muestra fue escaso. Un segundo estudio prospectivo publicado en el 2018[10], randomizó pacientes con SAF triples positivos a Rivaroxaban vs Wafarina. Debió interrumpirse precozmente por mayor trombosis (IAM y ACV), 12% vs 0% y mayor cantidad de sangrado, 7% vs 3% en la rama Rrivaroxabán vs Warfarina respectivamente. Todos los eventos de trombosis fueron arteriales en la rama de Rivaroxaban. Si bien se desconoce claramente la explicación de esta evolución desfavorable en el territorio arterial bajo rivaroxabán, una explicación posible podría ser que para prevenir eventos arteriales se requieren niveles más altos de inhibición de factor Xa, como ha sido demostrado en modelos en animales. Un tercer estudio prospectivo randomizó 190 pacientes con SAF trombótico a rivaroxabán vs Warfarina con más de 3 años de seguimiento[11]. Se presentó trombosis recurrente en 11 pacientes (11,6%) en el grupo de Rivaroxaban y 6 (6,3%) en el grupo de AVK. El accidente cerebrovascular ocurrió con más frecuencia en pacientes que recibieron Rivaroxaban (9 eventos) que en aquellos que recibieron AVK (0 eventos). Se produjo hemorragia grave en 6 pacientes (6,3%) en el grupo de Rivaroxaban y 7 (7,4%) en el grupo de AVK. En conclusión, estos últimos estudios demuestran que bajo rivaroxabán en comparación con AVK, se observó un exceso de trombosis en el territorio arterial en pacientes con SAF que se presentaban con perfiles de alto riesgo. Es por esto que las guías que aceptan el uso de DOAC como una opción alternativa a los AVK, no incluyen los pacientes triple positivos o con antecedentes de trombosis arterial.

Recientemente, se evaluó el Apixaban vs Warfarina en un estudio multicéntrico prospectivo randomizado publicado en el año 2022[12]: se planeó incluir 200 pacientes con SAF trombótico. Otra vez fue necesario interrumpir precozmente el estudio por un exceso de eventos trombóticos en la rama de apixabán, llegando a incluir solamente 48 pacientes. Presentaron eventos trombóticos 6/23 pacientes con Apixaban vs 0/25 pacientes con Warfarina (TTR bajo Warfarina fue del 60%). No hubo diferencia significativa en sangrado (solo 1 paciente presentó sangrado en la rama de Warfarina aún en rango adecuado de anticoagulación). Otra vez todos los eventos trombóticos observados fueron en el territorio arterial en forma de ACV, en su mayoría con antecedentes de trombosis arterial previa. Cuando se analizaron los números excluyendo a los pacientes que habían presentado trombosis arterial antes del ingreso al protocolo, solo 2 pacientes presentaron trombosis durante el seguimiento.

En conclusión, DOAC no son una alternativa efectiva a los AVK en SAF por tener menor eficacia antitrombótica con similar tasa de sangrado (Apixaban) o exceso de sangrado (Rivaroxaban), siendo solo una segunda opción en pacientes con SAF de bajo riesgo (no triples positivos sin antecedentes de trombosis arterial previa) y sin posibilidad de indicar AVK.

Fibrilación auricular asociada a estenosis mitral reumática moderada a severa

Los estudios con inhibidores del factor Xa para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con fibrilación auricular asociada a estenosis mitral reumática han sido limitados. El INVICTUS[13] Trial ha randomizado 4565 pacientes a Rivaroxaban vs AVK en pacientes con FA asociada a estenosis mitral de origen reumático que tenían indicación de anticoagulación por presentar 1 o más factores de riesgo: score CHADS VASC >=2, presencia de trombo auricular, contraste espontáneo auricular o área valvular <2cm. El seguimiento medio fue a 3.2 años. El TTR de los pacientes con AVK fue de 64% a los 4 años y casi un tercio de los pacientes en grupo Rivaroxaban debieron abandonar el estudio en el momento de someterse a un reemplazo valvular. El punto final primario combinado (ACV, embolismo, IAM, Muerte de cualquier causa) se presentó en 560/2275 pacientes en grupo Rivaroxaban vs 446/2256 en grupo AVK. (HR proporcional, 1.25; 95% (CI 1.10 - 1.41). El grupo Rivaroxaban presentó mayor ACV isquémico 83/1926 vs 59/1955 HR 1.54 (CI 1.10 a 2.16) y muerte 459/1638 vs 416/1694

HR1.23 (CI 1.08-1.40). En sangrado mayor hubo una tendencia no significativa a favor del Rivaroxaban 40/1965 vs 56/1954 HR 0.76 (CI 0.51- 1.15). El resultado desfavorable con DOAC fue inesperado según la evidencia extrapolada de pacientes con FA sin estenosis mitral y no hay explicaciones concluyentes. Es más, el estudio previo RIVER Trial[14] con Rivaroxaban vs AVK en pacientes con FA y reemplazo valvular mitral bioprotésico tuvo menor riesgo de ACV con DOAC al año de seguimiento sin diferencia significativa en mortalidad. Según la evidencia actual los pacientes con FA y estenosis mitral leve se benefician más con Rivaroxaban vs AVK; pero al aumentar el compromiso valvular a estenosis mitral moderada a severa deben ser cambiados a AVK (INVICTUS) y pueden regresar a Rivaroxaban al recibir una válvula bioprotésica (RIVER).

Como conclusión las guías de FA, tanto americanas como europeas, no recomiendan el uso de DOAC en el contexto de estenosis mitral reumática moderada a severa.

Trombosis en ventrículo izquierdo

Las patologías asociadas a generación de trombo en ventrículo izquierdo (VI) más comunes son: infarto agudo de miocardio, la miocardiopatía dilatada, amiloidosis y el síndrome hipereosinofílico. Este escenario heterogéneo no permite afrontar el manejo de estos pacientes de una misma manera. Sabemos que los mecanismos trombogénicos de la tríada de Virchow son: estasis por disminución de la fracción de eyección, daño endocárdico e inflamación. Las contribuciones de cada uno de estos mecanismos en la aparición del trombo dependen de la patología subyacente. En el infarto de miocardio (IAM), será principalmente la lesión endotelial y la inflamación y en la insuficiencia cardíaca crónica, la estasis sanguínea.

En pacientes con IAM, la aparición de trombo en el ventrículo izquierdo incrementa 5,5 veces el riesgo de stroke o cardioembolia[15]. Sin embargo, es escasa la evidencia que indique que la anticoagulación resuelve la trombosis o disminuye el riesgo de cardioembolia en este contexto clínico. Los estudios que avalan su utilización son observacionales en su mayoría. Con respecto al uso de DOAC en trombos del VI post IAM, tanto las guías americanas de la American Heart Asociation como la guía ESC europea 2017 de IAM con supra ST no recomiendan el uso de DOAC. La guía de Stroke de la AHA del 2021 propone uso de DOAC en ACV con presencia de trombo en el VI como recomendación IIb basándose en 2 estudios retrospectivos[16,17]. Esto se debe a que la evidencia que contamos para comparar AVK y DOAC en trombosis en VI es de baja calidad. Sin embargo, un consenso reciente de manejo de pacientes con trombo en VI de la AHA Scientific Statement publicado en el 2022 sugiere el uso tanto de AVK como DOAC durante al menos 3 meses[18]). Se basa en estudios retrospectivos y pequeños estudios prospectivos randomizados que encontraron iguales resultados en cuanto a eficacia y seguridad bajo tratamiento con AVK o DOAC[19,20,21,22]. Un metaanálisis publicado en el 2021 de 3 estudios prospectivos randomizados de DOAC versus warfarina no encontró diferencias en cuanto a mortalidad, stroke o resolución del trombo; interesante fue que los sangrados fueron significativamente menores con DOAC (2% contra 13%). Esto debe tomarse con cautela ya que el número total de pacientes analizados fue de 139. Buscando aumentar el número de pacientes a estudiar, se publicó otro metaanálisis con 1200 pacientes. Otra vez el uso de DOAC fue no inferior a AVK con menor tasa de sangrados. Pero hay que tener en cuenta que en este trabajo se analizaron en conjunto tanto trabajos prospectivos como retrospectivos. Todos estos estudios son alentadores para el uso de DOAC, pero aún se requiere evidencia prospectiva en tamaños de muestras mayores. La base racional del uso de DOAC en este contexto se basa en que el mecanismo de estasis sanguínea y bajo flujo sería similar a los trombos que se forman en la orejuela izquierda en la FA. En el uso de Warfarina para el trombo de VI podemos aseverar que el tiempo en rango terapéutico con Warfarina modifica el pronóstico: 2,9% de cardioembolia con TTR mayor o igual al 50% y 19% de cardioembolia con TTR menor al 50%. La magnitud del beneficio de la anticoagulación con warfarina en contrapartida al incremento del riesgo de sangrado, más aún si también se indican antiplaquetarios, es en base al TTR. Esto que parece obvio, en la práctica diaria puede ser desafiante. Podría ser de utilidad considerar el uso de DOAC en pacientes que no logran mantener el TTR adecuado o en quienes el monitoreo resulta impracticable.

En conclusión, para el manejo del paciente con trombo intracardíaco, las guías internacionales

recomiendan, sobre la base de la opinión de expertos, el uso de AVK durante al menos 3 a 6 meses. En comparación con los AVK, el manejo más sencillo y la gran evidencia de una mayor seguridad de los DOAC lo convierten en una estrategia anticoagulante prometedora. Un estudio en marcha ARGONAUT a publicarse en 2025, tiene como objetivo confirmar estos resultados y evaluar el impacto de DOAC vs AVK en la regresión del trombo y los resultados clínicos entre pacientes con trombo intracardíaco, independientemente de la localización del trombo y cualquier enfermedad cardíaca subyacente.

La duración de la anticoagulación se basa solo de opinión de expertos: por lo general 3 meses, aunque resulta inquietante suspender el tratamiento si persisten la disfunción endotelial y las disquinesias miocárdicas con disminución de la fracción de eyección cardíaca.

La anticoagulación preventiva en el contexto de IAM para evitar la formación de un trombo en el VI no cuenta con evidencia suficiente y menos en la era de intervención coronaria percutánea con el uso de terapia antiplaquetaria dual (DAPT). Una opción para afrontar estos pacientes con infartos extensos con supraST y aquinesias segmentarias, podría ser la realización de ecocardiograma Doppler o resonancia cardíaca seriadas para detectar la aparición del trombo durante el primer mes post IAM, que es el período más crítico. Según las guías de la American Heart Association del 2013, en el IAM con supraST "podría ser considerada la anticoagulación con AVK" en IAM de pared anterior con aquinesia. No hay estudios de calidad que avalen el uso de DOAC en este contexto. Solamente un pequeño estudio unicéntrico de aproximadamente 300 ptes que evaluó el agregado de rivaroxabán 2,5 mg cada 12 hs a DAPT en comparación con solo DAPT. Los resultados fueron alentadores: disminución significativa de la aparición de trombos intraventriculares y de eventos adversos cardiovasculares en general sin incremento de sangrados en el grupo DOAC + DAPT.

La formación de trombos en el VI en miocardiopatía de origen no isquémico es mucho menos frecuente, por lo que se cuenta con aún menos evidencia científica. Por el momento ninguna guía recomienda la anticoagulación en miocardiopatía dilatada en ritmo sinusal. Con respecto al tratamiento del trombo en el VI en miocardiopatía dilatada asociada a situaciones como síndrome de Takotsubo, miocardio no compacto, miocardiopatía hipertrófica, amiloidosis, recomiendan el tratamiento anticoagulante con escasa evidencia. La guía CHEST 2012 recomienda la anticoagulación por al menos 3 meses por opinión de expertos (Nivel de evidencia C). El AHA Statement recomienda anticoagulación en trombo de VI asociado a amiloidosis.

Trombosis asociada a catéter

La trombosis venosa profunda de miembro superior (TVP MS) asociada a catéter considera las venas braquial, axilar, subclavia, yugular interna y braquiocefálica. La incidencia de embolia pulmonar secundaria a TVP MS es de 15-30%.

El tratamiento anticoagulante de la trombosis venosa profunda asociada a catéter no se basa en estudios prospectivos randomizados, sino más bien de datos extrapolados de las trombosis venosas profundas de miembros inferiores.

Algunos datos de relevancia para la práctica diaria[23]: no es necesaria la extracción del catéter, a no ser que ya no se requiera su uso o se encuentre no-funcionante o infectado. No hay una recomendación clara con respecto a anticoagular unos días antes de remover el catéter para estabilizar el trombo, aunque podría considerarse la anticoagulación durante 3 a 5 días antes de retirarlo. Cuando el catéter sea removido, la duración de anticoagulación recomendada es de 3 meses y si no es removido, se proseguirá con anticoagulación por el tiempo que dicho catéter esté colocado. No hay indicación de uso de filtro de vena cava superior, ya que el riesgo de muerte por embolia pulmonar secundaria a trombosis venosa profunda de miembro superior es extremadamente bajo. En pacientes con plaquetopenia asociada a tratamiento quimioterápico, si presentan menos de 25.000 plaquetas, el catéter podría retirarse sin anticoagulación y si se encuentran por arriba de ese valor y por debajo de 50.000, podrían utilizarse dosis intermedias de heparina.

Con respecto al uso de DOAC, un estudio prospectivo observacional incluyó 70 pacientes tratados con apixaban 5 mg cada 12 hs por 3 meses luego de una semana inicial de dalteparina por TVP MS con o sin embolia pulmonar asociada al uso de catéter para quimioterapia[24]. No incluyó pacientes con leucemia o mieloma. El punto final primario fue la permanencia del catéter en estado funcional hasta el momento del retiro o los 3 meses de seguimiento. Los puntos

finales secundarios fueron re-trombosis, embolia pulmonar, sangrado y muerte. Un dato relevante, es que el estudio permitió la utilización de terapia trombolítica intraluminal con tPa 2 mg. Los resultados fueron alentadores con permanencia de funcionalidad de todos los catéteres hasta el momento en el que se requirió su extracción o el fin del estudio. La mitad de los catéteres fueron retirados antes de los 3 meses por causas no adjudicadas a la trombosis (infecciones, finalización del tratamiento, etc). Se observó un solo episodio de re-trombosis y 2,9% de sangrados mayores y 5,7% de sangrado clinicamente relevante. En este estudio apixaban se mostró prometedor en el tratamiento por demostrar una función altamente conservada del catéter venoso central. Se realizaron un par de estudios piloto de escaso número de pacientes con DOAC a dosis profilaxis para prevención primaria de trombosis asociada a catéter en pacientes con cáncer. El primero de ellos, comparó rivaroxabán 10 mg/d contra placebo[25]. No se observó diferencias significativas en la tasa de trombosis entre ambos grupos (HR: 0.66; 95% CI: 0.11-3.90). Se observó un solo paciente con sangrado en el brazo de rivaroxabán. El otro trabajo comparó apixaban 2,5 mg 2 veces al día contra placebo (26). Se observó menor tasa de trombosis (HR: 0.26; 95% CI: 0.14-0.47) sin diferencias de sangrado mayor en ambas ramas (HR: 0.69; 95% CI: 0.20 2.35).
Por el momento en las guías la indicación de anticoagulación es con heparinas y/o Warfarina[27].
En conclusión, no se cuenta con trabajos con poder estadístico que sustenten el uso de DOAC en el contexto de la trombosis asociada a catéteres doble lumen, port a cath o catéteres centrales de inserción periférica (PICC).

Trombosis de venas esplácnicas (TVE)
El objetivo del tratamiento anticoagulante de las venas esplácnicas (incluye venas mesentéricas, esplénicas, porta y síndrome de Budd-Chiari) es disminuir el riesgo de isquemia intestinal y permitir la recanalización del vaso comprometido para impedir la hipertensión esplácnica y el riesgo de sangrado. El pronóstico de TVE es diferente según los factores subyacentes. Las enfermedades más comúnmente asociadas son cáncer, síndromes mieloproliferativos, cirrosis, cirugías o infecciones abdominales y tratamiento hormonal. Los factores de riesgo transitorios como una cirugía abdominal tienen la menor tasa de complicaciones tanto trombóticas como de sangrado, y las trombosis asociadas a cirrosis son las de peor pronóstico.
TVE en cirrosis hepática. La incidencia anual de trombosis de vena porta en cirrosis avanzada es de alrededor del 15%. No está completamente claro el beneficio de anticoagulantes en la trombosis crónica o en pacientes que no son candidatos a trasplante hepático. Las guías actualmente disponibles no realizan una propuesta de tratamiento basada en evidencia[28]. La guía Americana de Enfermedades Hepáticas (AASLD) sugiere que la indicación de anticoagulación, el tipo de anticoagulante y la duración del tratamiento se deben evaluar en cada caso en particular. La Asociación Europea de Estudios del Hígado (EASL), recomienda iniciar tratamiento con HBPM durante 3 días y cambiar a warfarina durante 6 meses si no hay una contraindicación mayor para anticoagulación. Ninguna guía recomienda el uso de DOAC. Un reciente metaanálisis que evaluó anticoagulación con warfarina en 1696 pacientes con trombosis portal y cirrosis observó una significativa tasa de recanalización con incremento en la sobrevida principalmente cuando el tratamiento se iniciaba precozmente. La recanalización de la vena porta disminuye la hipertensión portal y las complicaciones relacionadas, mejorando la sobrevida. En seguridad, el uso de anticoagulación con warfarina no se vió asociado a un aumento significativo de la tasa de sangrado en pacientes cirróticos con respecto a los no-anticoagulados. Un estudio que evaluó 6 meses de tratamiento con HBPM en 65 pacientes cirróticos con trombosis de vena porta, observó una tasa de recanalización total o parcial cercana al 80% sin sangrado variceal. Antes del inicio del tratamiento anticoagulante en la hipertensión portal, es conveniente la realización de endoscopía digestiva con banding de las várices esofágicas e inicio de tratamiento con betabloqueantes.
El uso de DOAC en enfermedad hepática está contraindicado en insuficiencia hepática Child C. Rivaroxaban está contraindicado en insuficiencia hepática Child B.
Todos los anticoagulantes orales pueden producir hepatotoxicidad mediante un mecanismo idiosincrático, pero un estudio prospectivo demostró que los DOAC, y principalmente el Dabigatrán, están asociados a una menor injuria hepática que la warfarina. En seguridad, estudios observacionales con

uso de DOAC para otro contexto clínico como FA o TVP en pacientes con cirrosis, demostró que presentan menor tasa de sangrado que los AVK.

Un pequeño estudio prospectivo de 80 pacientes con cirrosis asociada a hepatitis C y trombosis de vena porta, evaluó rivaroxabán 10 mg cada 12 hs versus Warfarina (RIN 2-2,5)[29]. El 85% de los pacientes en el grupo de rivaroxaban alcanzó la recanalización de la vena porta en un lapso de 2,6 meses y no presentó eventos de sangrado mayor durante el tratamiento. La anticoagulación se extendió por un mes luego de la resolución de la trombosis. El seguimiento se prolongó por un año y ningún paciente bajo rivaroxabán presentó re-trombosis. La rama de warfarina presentó resolución de la trombosis en el 45% de los pacientes y, en cuanto a seguridad, 43% de sangrado gastrointestinal. En términos de sobrevida, se observó una tasa de 20,4 meses en el grupo de rivaroxabán vs 10.9 meses en el grupo de warfarina. Se postula que el mecanismo de ventaja del rivaroxaban por sobre la warfarina podría ser su efecto independiente de la antitrombina, la cual se encuentra disminuída en pacientes con cirrosis.

TVE sin cirrosis hepática: se pueden presentar en el contexto de síndromes mieloproliferativos o trombofilias. La evidencia con la que contamos es aún menor que la trombosis portal asociada a cirrosis[30]. Hay grandes variaciones en las tasas de re-trombosis y sangrados encontradas en los diferentes trabajos, en su mayoría retrospectivos observacionales, donde las elecciones del tipo de anticoagulante y la intensidad utilizada en cada uno han sido heterogéneas. Hay poca evidencia del uso de DOAC en trombosis esplácnica aguda. Ciertos factores a tener en cuenta podrían ser un mayor efecto de primer paso con DOAC lo que llevaría a mayores concentraciones de la droga en el sitio de la trombosis de la vena esplácnica con menores concentraciones en la periferia. Las trombosis que producen isquemia intestinal, pueden tener una absorción más errática del fármaco.

Aún en presencia de cirrosis, el uso de DOAC es "off label" en la mayoría de los países para las trombosis esplácnicas.

En el caso de las trombosis crónicas como el cavernoma de la porta, el tratamiento anticoagulante produce menor tasa de recanalización que en las trombosis agudas. Un subgrupo de pacientes que podría beneficiarse del tratamiento anticoagulante, son aquellos con cirrosis, cavernoma de la vena Porta y plan de trasplante hepático (en los que una re-trombosis podría perjudicar su acceso al trasplante).

El raro síndrome de Budd Chiari se presenta con mayor frecuencia en pacientes con síndromes mieloproliferativos o trombofilias. Son de vital importancia los procedimientos invasivos para su manejo como la derivación portosistémica transyugular o la angioplastia transluminal percutánea. Un pequeño estudio retrospectivo evaluó el uso de Dabigatran en pacientes que luego de un procedimiento percutáneo y bajo AVK presentaban RIN lábil, sangrado o imposibilidad de monitoreo. No se encontraron diferencias en cuanto a tasa de re-trombosis o sangrado con respecto a AVK.

En el 2020 se publicó el consenso ISTH. El panel de expertos realizó recomendaciones y sugerencias en base a trabajos observacionales y pequeños trabajos randomizados. Las recomendaciones tienen amplio consenso de expertos y las sugerencias tienen discrepancias de opinión entre expertos. Con respecto al uso de DOAC, todas son "sugerencias".

En este subcomité del ISTH se sugiere el uso de DOAC a dosis plena para el tratamiento de trombosis esplácnica aguda no cirrótica, pudiendo considerarse el uso de HBPM o AVK en pacientes con contraindicaciones a los DOAC. En pacientes con trombosis esplácnicas asociadas a cáncer, sugieren el uso de DOAC o HBPM. Se prefiere la heparina en los pacientes con cáncer gastrointestinal endoluminal o genitourinario por el mayor riesgo de sangrado. Un factor a tener en cuenta siempre que se indiquen DOAC en pacientes con cáncer son las interacciones con las drogas utilizadas para tratamiento oncológico como los anticuerpos monoclonales. El comité sugiere HBPM en pacientes con trombosis esplácnicas asociadas a cirrosis, pudiendo rotar tanto a AVK como a DOAC si la función hepática lo permite (no se usa DOAC en insuficiencia hepática Child C). En el caso de síndrome de Budd Chiari sugieren tanto el uso de HBPM como de DOAC si la función hepática lo permite, pudiendo considerar AVK en pacientes con contraindicación para DOAC.

Trombosis venosa cerebral

La trombosis venosa cerebral (TVC) es una patología de baja incidencia y baja tasa de recurrencia trombótica bajo adecuada anticoagulación. La European Stroke Organization guideline[31] for the

diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis recomienda fuertemente la anticoagulación con heparina, aunque con una calidad de evidencia moderada, basándose en solo 2 estudios randomizados de 80 pacientes. Se observó, aunque sin significancia estadística, que los pacientes bajo anticoagulación versus los no anticoagulados tenían mejores resultados en muerte o discapacidad. Esta mejor evolución se observó aún en presencia de sangrado inicial. Los pacientes que presentaron nuevo sangrado se encontraban en el grupo de placebo y ningún paciente bajo heparina presentó nuevo sangrado cerebral. La evidencia en el tratamiento oral de TVC es bastante escasa. De hecho, la recomendación de AVK para el tratamiento de TVC se basa en datos extrapolados de la evidencia en prevención de re-trombosis en TVP. Las guías aún recomiendan los AVK para el tratamiento de la TVC. Si la evidencia es escasa en general, aún más lo es para el uso de DOAC. Es dificultoso poder realizar estudios comparativos de DOAC contra Warfarina que tengan fuerte poder estadísitico. Un estudio de no-inferioridad, asumiendo una tasa de re-trombosis del 3%, requeriría alrededor de 2000 pacientes. Está claro que esto es prácticamente imposible de lograr, siendo que la prevalencia de TVC es de 1,5/100.000 personas. Se realizaron un par de reportes de serie de casos con el uso de Rivaroxaban y Dabigatrán en 7 y 15 pacientes respectivamente. No se observaron casos de retrombosis o sangrados. El estudio RESPECT CVT[32] realizado en el año 2018 comparó dabigatrán vs Warfarina en 120 pacientes. No hubo diferencias en cuanto a trombosis y sangrado en ambos grupos. Tanto la tasa de re-trombosis como la incidencia de sangrados fueron aún menores a lo esperado para ambos grupos. Esto podría corresponder a que el tiempo de seguimiento fue solo de 6 meses y a que el TTR de la rama de Warfarina fue cercano al 70%. Cabe aclarar que no se randomizó ningún paciente con trombofilia adquirida ni síndrome mieloproliferativo y que solamente hubo 8 pacientes con trombofilia hereditaria. No pudiendo categorizar al Dabigatrán como no-inferior, se asume que al menos parece ser tan efectivo como el antagonista de vitamina K. En este estudio se excluyeron las trombosis asociadas a trauma o infección de SNC y pacientes con cáncer. Se permitieron el ingreso a ambos brazos de pacientes con hemorragia intracerebral. En ambas ramas se indicó al menos 5 días y máximo 10 días de heparina antes de iniciar el tratamiento oral.

El uso de DOAC quedaría fuera de la indicación de las actuales guías de manejo de TVC. Los hallazgos de la escasa evidencia con la que contamos sugieren que pueden ser una alternativa de tratamiento.

Enfermedad renal en estadío avanzado

La presencia de fibrilación auricular (FA) en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) presenta alta prevalencia y, además, se encuentra en incremento constante con una incidencia de 2,7/100 pacientes al año[33]. El origen de este aumento seguramente se debe a que la mejoría de los tratamientos en pacientes en diálisis permite alcanzar una mayor supervivencia con incremento del rango etario y comorbilidades cardiovasculares. En pacientes con FA e IRC en estadío IV/V no hay estudios que demuestren un beneficio neto en tratamiento antitrombótico con ningún tipo de anticoagulante[34]. La evidencia es contradictoria siendo que estos pacientes tienen tanto mayor riesgo de trombosis como de sangrado en comparación con pacientes con FA sin enfermedad renal. En un estudio publicado en NEJM en 2012[35] se observó que la tasa de ACV y tromboembolismo era de 3,6 cada 100 pacientes/año en FA sin enfermedad renal, y de 5,7 cada 100 pacientes/año con enfermedad renal estadío IV/V. La tasa de sangrado mayor fue de 3,5 cada 100/ptes-año si no había enfermedad renal, mientras que 8,7 cada 100 ptes/año con la presencia de insuficiencia renal.

En pacientes con FA e IRC en diálisis, estudios observacionales no han podido demostrar que el tratamiento con AVK disminuye el riesgo de tromboembolia, es más, en algunos trabajos se observó un aumento de ACV. Sin embargo, otros trabajos demostraron que la anticoagulación podría disminuir el riesgo de muerte en pacientes con FA en hemodiálisis y alto CHADS VASC score, aunque no en pacientes con bajo score. Los pacientes con insuficiencia renal crónica severa tienen mal pronóstico en cuanto a trombosis y sangrado independientemente del tratamiento anticoagulante. Lamentablemente no se cuenta con un score de sangrado validado para pacientes en diálisis, lo que ayudaría a determinar a qué pacientes anticoagular. Registros han mostrado un TTR tan solo del 21% en pacientes en diálisis bajo AVK, lo que explicaría, en parte, la mayor tasa

de embolias y sangrados[33].

Los trabajos pivotales de DOAC en FA y tromboembolismo venoso (TEV) excluyeron pacientes con IRC estadíos IV/V (clearence renal menor a 25 ml/min). Un trabajo retrospectivo observacional publicado en el año 2020 comparó el uso de apixaban en pacientes con FA de reciente diagnóstico no asociada a estenosis mitral y necesidad de diálisis vs NO anticoagulación[36]. Se compararon 521 pacientes bajo apixaban vs 1561 pacientes sin anticoagulación. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron dosis de apixaban de 2,5 mg 2 veces/d y la otra mitad 5 mg 2 veces/d. A pesar de ser retrospectivo, ambos grupos, apixaban y no-anticoagulación, fueron homogéneas en cuanto a sus características de factores de riesgo cardiovasculares por lo que se evitaron factores confundidores. El punto combinado de ACV y tromboembolismo, el apixaban presentó una tendencia no significativa a mayores eventos (HR 1,24 IC 95% 0,7- 2,23, p 0,47). Hubo una leve tendencia a menor tasa de ACV isquémico, aunque ampliamente superada por ACV hemorrágico. La tasa de sangrado fatal y sangrado intracraneal en pacientes bajo apixaban fue de 4,9 vs 1,6 cada 100 pacientes-año HR 2,23 IC 95% 1,37-5,47, p 0,004. Esto representa un sangrado fatal o intracraneal por año cada 30 pacientes tratados con apixaban. Con respecto a la subpoblación que recibió apixaban 2,5 mg 2 veces día, se observó mayor incidencia de stroke e infarto de miocardio con iguales tasas de sangrado que la rama de no anticoagulación (Hazard ratio 1,56; CI95% 1,02-2,39).

A pesar de la falta de evidencia, en la práctica diaria es frecuente indicar terapia anticoagulante a estos pacientes con FA e IRC estadío IV/V. En estos casos, ¿a cual agente anticoagulante recurrir?

Existen varios estudios retrospectivos observacionales donde se comparó la evolución de los pacientes con FA y enfermedad renal crónica estadío terminal bajo warfarina o DOAC. Los resultados son contradictorios, pero con una tendencia a menor tasa de sangrado en los pacientes que recibieron DOAC, principalmente apixabán, sin incremento del riesgo de ACV[37,38].

En base a estos primeros hallazgos retrospectivos, se planteó la realización de estudios prospectivos randomizados. El estudio VALKYRIE[39] randomizó 132 pacientes con FA e IRC en hemodiálisis, comparando Rivaroxabán 10 mg/d vs Warfarina (RIN 2-3). Pese al monitoreo frecuente, el TTR promedio fue del 42%. Se observó una tasa de eventos cardiovasculares combinados (muerte de origen cardiovascular, ACV no fatal y otras afecciones cardíacas) en la rama de Rivaroxabán de 26 cada 100 personas-año y en la rama de Warfarina de 63 cada 100 personas-año. Del total de los 132 pacientes incluídos, 53 presentaron sangrado mayor (tasa de 18,2 cada 100 pacientes/año), siendo en la rama Rivaroxaban vs warfarina un HR 0,44 CI95% 0,23 - 0,85; p 0,02. El beneficio neto a favor del tratamiento con rivaroxabán fue de 35 vs 85 eventos cada 100 personas-año HR 0.45, 95%IC 0.29 - 0.69; P 0.0001. A pesar del resultado contundente, el escaso tamaño de la muestra solo alcanza para generar hipótesis y no una recomendación.

El RENAL-AF[40] (Renal Hemodialysis Patients Allocated Apixaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation) randomizó pacientes IRC en hemodiálisis con FA. Incluyó 82 pacientes en la rama de apixabán vs 72 pacientes en la rama de Warfarina. Se observó que la tasa de ACV o embolia sistémica no fueron significativamente diferentes en ambas ramas: apixaban 3,0%; CI95% 0,5-9,7 y Warfarina 3,3%; CI95% 0,6-10,5. Las tasas de sangrado mayor y sangrado clínicamente relevante tampoco fueron diferentes en ambos grupos: 31,5% vs 25,5% a un año; HR 1,20; CI95% 0,63-2,30.

Un tercer estudio prospectivo de no inferioridad, AXADIA-AFNET 8 Study[41], comparó 97 pacientes randomizados a apixabán vs fenoprocoumon, un AVK de vida media media más larga que la warfarina. La media de seguimiento fue de 429 días para apixaban y 506 días para AVK. El TTR bajo AVK fue de 50,2% y la adherencia a apixabán fue del 80%. El combinado primario de seguridad (sangrado mayor, sangrado clínicamente relevante y muerte) ocurrió en 22 pacientes en apixaban y en 25 pacientes en AVK (45,8% y 51% respectivamente, HR 0.93 95%IC, 0.53–1.65, $P_{\text{no-inferioridad}}$ 0,15). El combinado primario de eficacia (ACV isquémico, infarto agudo de miocardio, tromboembolismo venoso y muerte de cualquier causa) ocurrió en 10 pacientes bajo apixaban y en 15 pacientes bajo AVK (20,8% y 30,6% respectivamente, p 0,5). No se observaron diferencias en cuanto a eficacia y seguridad en ambas ramas.

En conclusión, en primera instancia no está claro el beneficio de anticoagular pacientes con FA y

enfermedad renal en estadío terminal. Se requiere de estudios más amplios para recomendar el uso de DOAC en pacientes IRC estadíos IV, V y V en diálisis. Sin embargo, los estudios retrospectivos observacionales muestran un perfil de seguridad más favorable para apixaban en comparación con warfarina. Los estudios prospectivos randomizados, aunque pequeños, muestran que tanto rivaroxabán 10 mg/día como apixaban presentan similares tasas de trombosis y sangrados que los AVK.

Conclusión

Los DOAC actualmente son la primera elección de tratamiento anticoagulante de la FA no asociada a estenosis mitral y el tromboembolismo venoso, pero su uso en otras patologías no presenta ventajas frente a los AVK o incluso pueden estar contraindicados. Los DOACS están contraindicados para la anticoagulación en prótesis valvulares mecánicas, el síndrome antifosfolipídico o la FA asociada a estenosis mitral moderada a severa.

En el resto de las enfermedades que requieren anticoagulación, si bien en muchos casos puede haber evidencia prometedora, no alcanza para recomendar el uso de DOAC por sobre los AVK, ya sea por escaso número de trabajos realizados o por resultados contradictorios. Los antagonistas de vitamina K también son cuestionados en muchos de estos escenarios, si bien el uso y costumbre los mantiene como el tratamiento más utilizado. Es en estos casos donde se debe individualizar cada paciente según su perfil de trombosis y riesgo de sangrado, estando atentos a los estudios en desarrollo que nos darán más herramientas para hacer una mejor elección.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. J AmColl Cardiol. 2019;74(1):104–132.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Nanagement of Atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373–498.
3. Thomas L. Ortel, Ignacio Neumann, Walter Ageno, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020 Oct 13;4 (19): 4693-473.
4. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013;369(13):1206–1214.
5. Tracy Y. Wang, Lars G. Svensson, Jun Wen, et al. Apixaban or Warfarin in Patients with an On-X Mechanical Aortic Valve. NEJM Evid 2023; Vol.2 Nº 7.
6. Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, et al. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). Rheumatology. 2014;53(2):275–84.
7. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis. 2014;74(6):1011-1018.
8. Cáliz Cáliz R, et al. Recomendaciones de la Sociedad Espanola de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte I: Diagnóstico, evaluación y tratamiento. Reumatol Clin. 2019.
9. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. Lancet Haematol. 2016;3(9):e426–36.
10. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018;132(13):1365–71.
11. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. Ann Intern Med. 2019;171(10):685–94.
12. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. Blood Adv. 2022;6(6):1661–70.
13. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease Associated Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2022;387(11):978–988.
14. Guimarães HP, et al. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in patients with bioprosthetic mitral valve and atrial fibrillation or flutter: rationale and design of the RIVER trial. Am Heart J. 2021;231:128-36.
15. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a metaanalysis. J Am Coll Cardiol. 1993;22:1004–1009.
16. Fleddermann AM, Hayes CH, Magalski A, et al. Efficacy of direct acting oral anticoagulants in treatment of left ventricular thrombus. Am J Cardiol. 2019;124:367–372.
17. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, Schumann C, Thompson P, Wallace RL, Gottiparthi S, Ruth B, Kramer CM, Salerno M, et al.

Off-label use of direct oral anticoagulants compared with warfarin for left ventricular thrombi. JAMA Cardiol. 2020;5:685–692.

18. Glenn N. Levin, John W. McEvoy, et al. Management of Patients at Risk for and With Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2022;146:e205–e223.
19. Sayed A, Ghonim M, Awad AK, et al. Are direct oral anticoagulants preferable to warfarin for the treatment of left ventricular thrombi? A bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heart J Plus Cardiol Res Pract. 2021;12:1–3.
20. Kido K, Ghaffar YA, Lee JC, et al. Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with left ventricular thrombus. PLoS One. 2021;16:e0252549.
21. Alcalai R, Butnaru A, Moravsky G, et al. Apixaban versus warfarin in patients with left ventricular thrombus, a prospective multicenter randomized clinical trial. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021.
22. Dalia T, Lahan S, Ranka S, et al. Warfarin versus direct oral anticoagulants for treating left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. Thromb J. 2021;19:7.
23. Jeffrey D Crawford, Timothy K Liem, Gregory L Moneta, et al. Management of catheter-associated upper extremity deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2016; 4(3): 375-9.
24. Kovacs MJ, Wells PS, Rodger MA, et al. A prospective study of apixaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients: catheter 3. Blood. 2022;140(Suppl 1):1245–1246.
25. Ikesaka R, Siegal D, Mallick R, et al. Thromboprophylaxis with rivaroxaban in patients with malignancy and central venous lines (TRIM-Line): a two-center open-label pilot randomized controlled trial. Res Pract Thromb Haemost. 2021;5(4):e12517.
26. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2019;380:711–719.
27. Zwicker JI, Connolly G, Carrier M, et al. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014;12(5):796–800.
28. Marcello Di Nisio, Emanuele Valerian, Nicoletta Riva, et al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis ISTH SSC Subcommittee Control of Anticoagulation. J Thromb Haemost. 2020;18:1562–1568.
29. Marco Biolato, Mattia Paratore, Luca Di Gialleonardo, et al. Direct oral anticoagulant administration in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: What is the evidence? World J Hepatol 2022; 14:682-695.
30. Aurelie Plessier, Odile Goria, Jean Paul Cervoni, et al. Rivaroxaban Prophylaxis in Noncirrhotic Portal Vein Thrombosis. NEJM Evid 2022; 1 (12).
31. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis endorsed by the European Academy of Neurology. Eur J Neurol. 2017;24(10):1203-1213.
32. José M. Ferro, Jonathan M. Safety and Efficacy of Dabigatran Etexilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis. A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2019;76(12):1457-1465.
33. De Vriese, Rogier Caluwé, Paolo Raggi, et al. The atrial fibrillation conundrum in dialysis patients. Am Heart J 2016;174:111-119.
34. Pablo Gómez-Fernándeza, Antonio Martín Santanab, Juan de Dios Arjona. Anticoagulación oral en la enfermedad renal crónica con fibrilación auricular. Nefrologia, 2021; 41(2):137-153.
35. Jonas Bjerring, Gregory Y, Anne-Lise Kamper, et al. Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2012;367:625-35.
36. Thomas A. Mavrakanas , Katherine Garlo, David M. Apixaban versus No Anticoagulation in Patients Undergoing Long-Term Dialysis with Incident Atrial Fibrillation. CJASN. May 22, 2020; Vol 15.
37. Daniel Reed, Surabhi Palkimas, Rebecca Hockman, et al. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. Res Pract Thromb Haemost. 2018;1–8.
38. Konstantinos C. Siontis, Xiaosong Zhang. Outcomes Associated with Apixaban Use in End-Stage Kidney Disease Patients with Atrial Fibrillation in the United States. Circulation. 2018.
39. An S. De Vriese, Rogier Caluwé, Hans Van Der Meersch, et al. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. JASN. 2021; 32: 1474–1483.
40. Sean D. Pokorney , Glenn M. Chertow, Hussein R, et al. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Circulation. 2022;146:1735–1745.
41. Holger Reinecke , Christiane Engelbertz , Rupert Bauersachs, et al. A randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. Circulation. 2023;147:296–309.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Alteraciones adquiridas que predisponen a sangrado. ¿Cuándo sospechar y cómo evaluar?

Acquired disorders that predispose to bleeding. When to suspect and how to evaluate?

María Fabiana Alberto

Departamento de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.

fabianaalberto@yahoo.com.ar

SIMPOSIO K – GRUPO DE TRABAJO "LABORATORIO". HACIA UNA MEJOR EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 248-260
Octubre 2024

Palabras claves: autoanticuerpos, inhibidores adquiridos, trombocitopatías adquiridas.

Keywords: autoantibodies, acquired inhibitors, acquired thrombocitopaties.

Inhibidores de los factores de la coagulación

Los inhibidores de los factores de la coagulación son generalmente anticuerpos del isotipo IgG, policlonales, que pueden unirse a las proteínas plasmáticas procoagulantes y neutralizar su actividad biológica (inhibidores neutralizantes). Esto provocará la alteración de los diferentes ensayos para evaluar la hemostasia, de acuerdo al factor específico afectado por el inhibidor.

Los laboratorios de hemostasia desempeñarán un papel clave en la detección de los inhibidores, la valoración de su potencia inicial y durante el curso del tratamiento del paciente, y durante la terapia de erradicación del mismo.

La presencia de un inhibidor de la coagulación será sospechada, cuando un individuo presente síntomas de sangrado sin antecedentes previos de diátesis hemorrágica. De manera alternativa, un inhibidor también podría identificarse como un hallazgo de laboratorio debido a la detección de tiempos prolongados en las pruebas de pruebas de TTPA y/o PT. Los inhibidores más frecuentes, en individuos no hemofílicos, son los del FVIII asociados a la hemofilia A adquirida (HAa). No obstante, se han identificado inhibidores contra todos los factores de la coagulación, y a pesar de que estos sean muy poco frecuentes como pueden presentarse, es necesario que los laboratorios puedan identificar los diferentes inhibidores de factores, y discriminar tanto entre inhibidores de factores y otro tipo de "inhibidores" como el anticoagulante lúpico (AL), la presencia de heparina y los anticoagulantes orales directos[1].

El estudio inicial y la discriminación de un efecto anticoagulante requerirá de la realización de pruebas globales de la coagulación, estudios de mezcla y la valoración de la actividad coagulante de los factores. Una vez que se haya identificado la especificidad del inhibidor, será necesario caracterizar su potencia o título mediante el ensayo de Bethesda[2].

Inhibidores del factor VIII en la hemofilia A hereditaria

La HA hereditaria es una afección ligada al cromosoma X, que se caracteriza por una reducción o ausencia del FVIII funcional, lo que provoca principalmente hemorragias en las articulaciones, los

músculos y los tejidos blandos. Alrededor de un 30% de los pacientes con HA severa (FVIII:C < 1 U/dL) tratados con concentrados de FVIII, desarrollarán inhibidores contra el FVIII (aloanticuerpos neutralizantes), que podrían comprometer la eficacia de la terapia de reemplazo. Los anticuerpos anti FVIII se desarrollan porque el FVIII de reemplazo, es reconocido como proteína "no propia"[3]. Estos inhibidores del FVIII son generalmente del isotipo IgG, siendo la subclase IgG4 la predominante[4]. El desarrollo de inhibidores es menos frecuente en pacientes con HA moderada (FVIII:C >1–5 U/dL) o leve (FVIII:C >5–40 U/dL)[5]. Se sospechará la presencia de inhibidores, cuando se evidencie una falta de respuesta repentina a la terapia de reemplazo del factor estándar, o durante las pruebas rutinarias de inhibidores y vigilancia de la población con hemofilia[6]. Una característica de los aloanticuerpos anti-FVIII es que suelen ser temperatura y tiempos dependientes, con cinética de tipo 1 (Figura 1), es decir, son capaces de neutralizar de forma completa la actividad del FVIII de manera lineal[1].

Inhibidores del FVIII que causan HAa

La HAa es una enfermedad autoinmune poco común, que se produce debido a la presencia, en este caso, de autoanticuerpos contra el FVIII. Se presenta tanto en hombres como en mujeres (Figura 2), de manera espontánea o asociada a una variedad de condiciones subyacentes. El fenotipo clínico varía, entre el sangrado severo en una persona sin antecedentes, el sangrado leve y la ausencia de sangrado en hasta el 10 % de las presentaciones[7]. No obstante, en las formas severas, el sangrado suele ser clínicamente más grave que en la HA congénita y como puede presentarse en contextos clínicos complejos o graves, la dificultad diagnóstica puede aumentar[8]. La incidencia de la HAa es de 1,48 / millón de personas / año, con una media de 78 años en los pacientes[9]. Es idiopática en el 50% de los casos y en el resto se asocia con diversos estados patológicos que incluyen: artritis reumatoide, neoplasias malignas, lupus eritematoso sistémico, y de manera singular con el posparto (Figura 2)[9].

Los autoanticuerpos asociados a la HAa, neutralizan de manera rápida y no lineal actividad del FVIII, siguiendo una cinética de tipo II (Figura 1), por lo que es usual detectar niveles remanentes de FVIII, a pesar de la presencia de títulos elevados de anticuerpos. La presencia de este FVIII remanente no mitiga la tendencia hemorrágica, pero puede conducir a que el TTPA no se prolongue demasiado a diferencia de la HA congénita grave, donde el TTPA se prolongará de manera notable en pacientes no tratados.

Figura 1. Cinética de los inhibidores de tipo 1 y tipo 2 contra el factor VIII. Los inhibidores de tipo 1 se desarrollan en pacientes con hemofilia A congénita y generalmente son aloanticuerpos que muestran una neutralización completa de la actividad del FVIII. Los inhibidores adquiridos del FVIII muestran una cinética de tipo 2, con una fase de neutralización rápida, seguida de un equilibrio en el que se puede detectar actividad residual del FVIII. Adaptado a partir de: Ma AD; Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006:432-437.

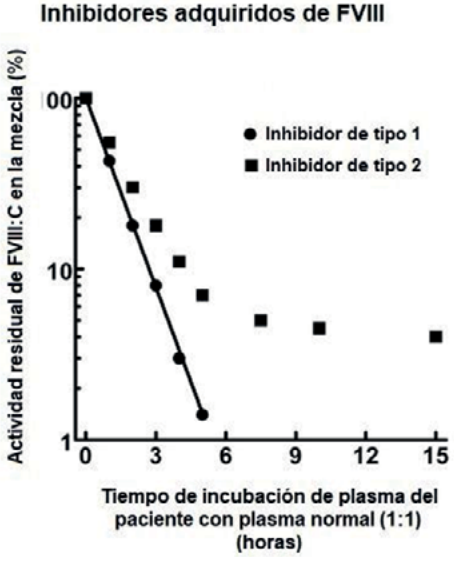
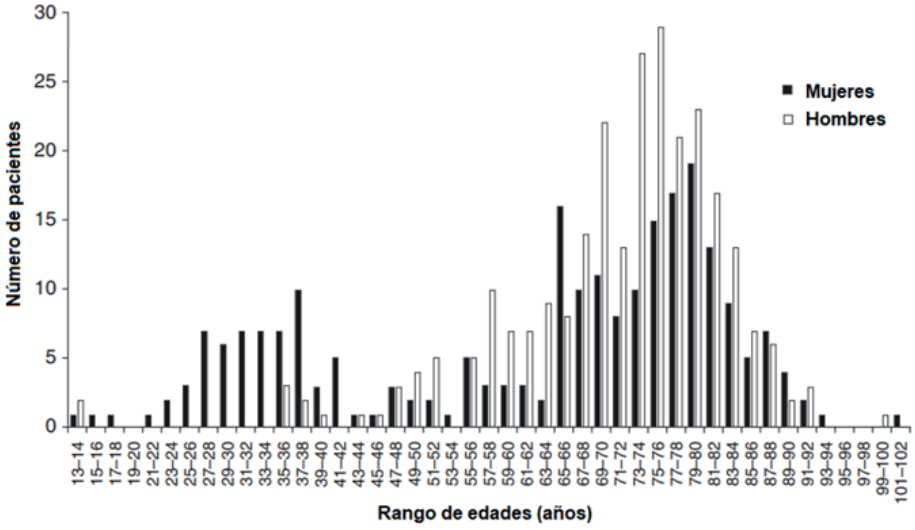


Figura 2. Histograma de edad al diagnóstico según género. Adaptado a partir de: Knoebl P.; J Thromb Haemost 2012; 10: 622–631.



Inhibidores del factor IX

La incidencia de inhibidores de FIX en hemofilia B (HB) congénita es 5 a 10 veces menor que la de inhibidores de FVIII en HA[10]. Rara vez se observan en pacientes sin HB[11]. La tasa de inhibidores en HB es menor: porque existe una menor proporción de casos severos (30%) en comparación con HA (60%), debido a la analogía estructural de FIX con otros factores K dependientes (FII, FVII y FX), y al menor tamaño del FIX vs el FVIII[10]. La HB autoinmune (HBa) es rara y se desconoce su incidencia. Al igual que los autoanticuerpos contra el FVIII, los inhibidores adquiridos del FIX se producen con mayor frecuencia asociado a trastornos autoinmunes o en el posparto y suelen ser anticuerpos policlonales de isotipo IgG[12-14].

Inhibidores de otros factores de la coagulación

Los inhibidores de otros factores de la coagulación son muy raros, y dentro de la rareza, los inhibidores de FV son los más frecuentes[15]. Dichos inhibidores pueden presentarse en personas con deficiencia de FV y complicar su tratamiento[15]. Sin embargo, como la deficiencia de FV es muy poco frecuente, la mayoría de los inhibidores de FV son adquiridos[15]. Años atrás, los inhibidores de FV solían presentarse, asociados a uso de trombina bovina "purificada" en la reparación de heridas quirúrgicas, debido al FV bovino contaminante en tales preparaciones[15]. Actualmente, el uso de trombina recombinante hace menos probable su aparición. Sin embargo, los inhibidores del FV pueden surgir asociados a infecciones y/o la administración de antibióticos (especialmente del grupo de los lactámicos), transfusiones de sangre, presencia de tumores y trastornos autoinmunes[15].

Los inhibidores del FXI son muy poco frecuentes y puede desarrollarse en personas con deficiencia de FXI después de la exposición al plasma y a la terapia de reemplazo. En individuos no deficientes pueden manifestarse de manera espontánea o asociado a enfermedades autoinmunes, tumores malignos y enfermedades gastrointestinales[16].

Se han reportado inhibidores contra el fibrinógeno[17], el factor II[18], el factor VII[19], el factor X[20], y el factor XIII[21] y la trombina.

Pruebas de laboratorio empleadas en la identificación de inhibidores de factores de la coagulación

Cuando un paciente presenta síntomas de sangrado, la investigación inicial deberá incluir: un hemograma completo, PT, APTT y tiempo de trombina (TT). Algunos recomiendan realizar también la determinación de dímero D[22]. Dependiendo de los resultados de las investigaciones iniciales, las pruebas de seguimiento incluirán: estudios de mezcla entre un plasma normal (PN) y el plasma del paciente (PP) en una proporción de 1:1, ensayos para medir las actividades coagulantes de los factores y ensayos para descartar la presencia de AL. Un TTPA prolongado que no corrija con plasma PN, junto con un PT, TT y recuento de plaquetas normales se asociará a

la sospecha de inhibidores de FVIII y FIX. Un inhibidor de FV producirá prolongación del TP y TTPA con ausencia de corrección en las pruebas de mezcla y normalidad en el TT y el recuento de plaquetas.

El criterio utilizado con mayor frecuencia, para definir la "no corrección" en las pruebas de mezclas, se basa en el cálculo del Índice de Rosner o ICA, entre los tiempos obtenidos para las diferentes muestras, de acuerdo a la siguiente fórmula: [(PP+PN)-PN/PP] x 100. Se considera que la prueba de la mezcla (1:1) no corrige, cuando el valor del índice es mayor al valor de corte(23,24). Cada laboratorio debe establecer el valor de corte para la combinación de reactivos y los métodos de medida utilizados. Se recomienda tomar como valor de corte, el valor del percentil 99% de los estudios de mezcla, realizados con al menos 40 plasmas de individuos sin inhibidor. Se recomienda realizar este procedimiento en más de 2 jornadas de trabajo, separadas al menos por 3 días, para evitar desviaciones.

El PN utilizado en los ensayos de mezcla, puede ser plasma liofilizado de origen comercial, o un pool de plasmas de al menos 40 voluntarios sanos (20 mujeres y 20 hombres) que puede ser conservado a -80 ºC por al menos seis meses[1]. Es importante el nivel de factores presente en el PN, en especial de aquellos lábiles como el FV y el FVIII, no sólo para las pruebas de corrección, sino también para la titulación de inhibidores específicos, donde influirá en la variabilidad inter-ensayo[1].

La presencia de heparina como causa de prolongación del TTPA podrá excluirse si el TT es normal. Hay que tener en cuenta que, dependiendo del nivel de heparina presente en la muestra, el TTPA podría corregir en las mezclas, por lo que, si se sospecha presencia de heparina, debería confirmarse por un TT prolongado que no corrija en la mezcla, o mediante la valoración directa utilizando un ensayo anti-Xa.

La presencia de un TTPA prolongado que corrija en la prueba de mezcla identificará la deficiencia de uno o más factores (típicamente FVIII, FIX, FXI y FXII). Una prueba de mezcla que no corrija, sugerirá la presencia de un inhibidor, pero no identificará el tipo de inhibidor. Hay que tener en cuenta que el inhibidor más frecuente en el laboratorio es el AL. A nivel clínico el AL no se asocia a síntomas hemorrágicos, a menos que haya una deficiencia de protrombina concomitante[24]. El AL es un inhibidor de acción rápida, que producirá ausencia de corrección en la mezcla inmediata. Los inhibidores del FVIII suelen ser de acción lenta y requieren de 1 a 2 horas de incubación a 37°C de la mezcla (Figura 1), para demostrar una falta de corrección clara del TTPA. En estos casos la mezcla inmediata podría presentar una corrección parcial del TTPA, pero luego de un período de incubación de 1 a 2 horas, el TTPA de la mezcla incubada aumentará con respecto al tiempo inicial observado en la mezcla inmediata[1]. Se ha sugerido que 8-10 segundos de aumento o más, en la mezcla incubada, será indicativo de una prueba positiva para inhibidor del FVIII[25]. Si el inhibidor es débil y el TTPA solo se prolonga ligeramente, las pruebas de mezcla serán más difíciles de interpretar. En estos casos, se ha sugerido que el aumento de la proporción del plasma problema de 1:1 a 4:1 en la mezcla, puede mejorar la sensibilidad para la detección de inhibidores débiles[25]. Los inhibidores de FIX, FXI y FXII también prolongarán el TTPA, pero en estos casos es muy probable que el TTPA no corrija en la mezcla inmediata, porque a diferencia de los inhibidores del FVIII, no son tiempo ni temperatura dependientes. Un inhibidor del FVII prolongará el TP, pero no el TTPA, y debería mostrar una falta de corrección del TP en la mezcla. Por el contrario, los inhibidores de factores de la vía final común: FII, FV o X prolongarán tanto el TP como el TTPA, sin corrección de ambas pruebas en la mezcla inmediata.

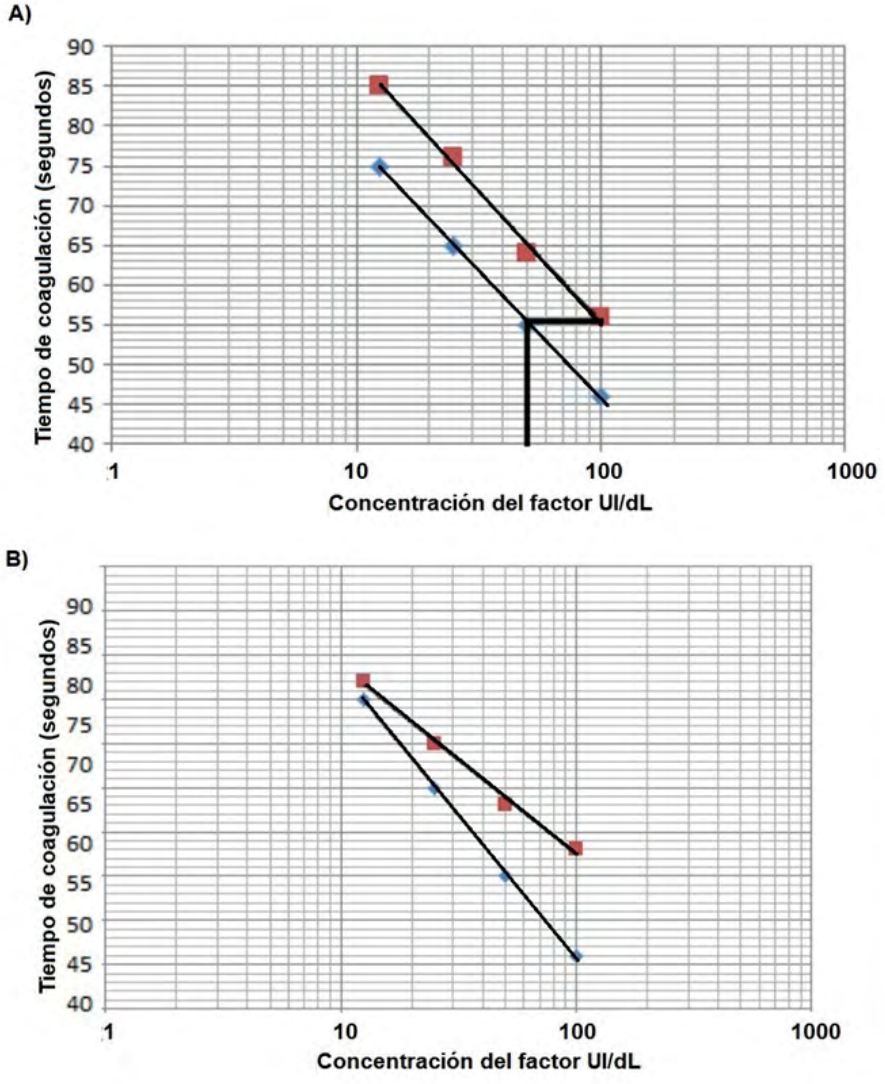
Hay que tener en cuenta que también existen anticuerpos no neutralizantes de la actividad, que pueden manifestarse disminuyendo la concentración de los factores a partir del aumento de la velocidad de depuración. Estos inhibidores también prolongarán las pruebas de coagulación según el factor afectado, pero, a diferencia de los anticuerpos neutralizantes, corregirán con el agregado de plasma normal[23]. Estos anticuerpos podrán ser detectados por técnicas de ELISA o immunoblotting[23].

Efecto de los inhibidores en los ensayos para medir actividad de factores

Una vez que las pruebas iniciales sugieren la presencia de un inhibidor de factor y que se haya descartado presencia de AL o heparina, se deberán medir las actividades de los factores de manera individual para identificar la especificidad del inhibidor. Los resultados de las pruebas descritas proporcionarán

una pista sobre qué tipo de inhibidor se encuentra presente y, por lo tanto, qué factor(es) evaluar. Cuando esté presente un inhibidor de un único factor de coagulación, la actividad del factor objetivo se encontrará disminuida de manera selectiva, o será indetectable en comparación con la de los otros factores de coagulación. Sin embargo, puede producirse una reducción "aparente" en los niveles de otros factores, debido a la inhibición del factor reconocido por el inhibidor neutralizante, en los plasmas deficientes utilizados en las pruebas para medir las actividades de los otros factores[1]. Se sugiere entonces, que la medición de actividad de los factores sea realizada con varias diluciones de la muestra (como mínimo 3), esto ayudará a evitar una posible interpretación errónea a partir de la observación del paralelismo de las curvas (Figura 3), obtenidas para cada factor en sus distintas diluciones, y comparadas con respecto a la curva de calibrado del factor correspondiente[26].

Figura 3. A) Gráfica de un ensayo de coagulación para medir actividad. Tiempos de coagulación de una preparación de referencia (rombos); tiempos de coagulación de la muestra de un paciente (cuadrados) con déficit del factor. La curva del paciente es paralela a la de la preparación de referencia. **B)** Tiempos de coagulación de una preparación de referencia (rombos), tiempos de coagulación de la muestra de un paciente (cuadrados). La muestra del paciente contiene una actividad inhibidora y muestra un aumento aparente de la potencia relativa del factor a medida que se diluye, cuando se trata de la determinación de un factor que no es el reconocido por el inhibidor. La muestra del paciente no presenta paralelismo respecto a la preparación de referencia. Adaptado a partir de: Baker P.; Br J Haematol, 2020; 191:347-362



Evaluación específica de inhibidores de factores mediante el ensayo Bethesda

El ensayo clásico de Bethesda[2] que se utiliza para determinar el título o potencia del inhibidor del FVIII, es un ensayo funcional, que mide la capacidad PP para neutralizar el FVIII contenido en el PN. En este ensayo, se preparan diluciones seriadas de PP, utilizando tampón de imidazol pH 7,4. Cada dilución se mezcla con un volumen igual de PN y luego se incuban durante 2 horas a 37 °C, después de lo cual se mide el nivel de FVIII:C en cada mezcla mediante el ensayo de coagulación en una etapa (Figura 4A). El FVIII restante en la mezcla, se convierte en un porcentaje de actividad residual (AR), luego de dividirlo por el FVIII presente en un tubo control, que consiste en una mezcla 1:1 de PN y tampón imidazol. Por definición: 1 unidad Bethesda/mL (BU/mL) de inhibidor, es aquella que inhibe el 50% del FVIII en el PN. Para el cálculo, se construye una recta ideal, donde se consigna en abscisas en escala lineal las BU/mL y en ordenadas en escala logarítmica la AR del factor expresada en %. Por definición, la ausencia de inhibidor ó 0 BU/mL corresponderá a 100% de AR, 1 BU/mL a 50% de AR y 2 BU/mL a 25% de AR (Figura 4B). Para obtener el título final del inhibidor presente en el PP, primero se extrapolará en la gráfica ideal la BU/mL del tubo de dilución que contenga la AR más cercana al 50 %, y luego se multiplicará por la inversa del factor de dilución de dicho tubo. El ensayo clásico de Bethesda es impreciso y suele dar resultados falsos positivos en el rango de 0,5 -1,0 BU/mL. Esta situación fue resuelta en 1995 con la introducción de algunas modificaciones, que dieron origen al ensayo de Nijmegen Bethesda[27] posteriormente validado en un estudio más amplio[28]. Este ensayo, tiene una configuración similar al Bethesda clásico con dos modificaciones que mejoran su especificidad, primero el reemplazo del tampón imidazol por plasma deficiente en FVIII (congénito o inmunodeprimido) en la mezcla de PN control y como diluyente de muestra, y segundo la amortiguación del PN con imidazol 0,1 M ajustado a pH 7,4 con ácido clorhídrico. Estas modificaciones disminuyen los falsos positivos de inhibidores débiles, al reducir la degradación no específica del FVIII durante las 2 horas de incubación (Figura 4). El ensayo de Nijmegen Bethesda también fue modificado para reducir los costos de la prueba, primero reemplazando el plasma deficiente en FVIII en el tubo de PN control por albúmina bovina al 4%[29] y posteriormente empleando a la albúmina al 4 % como diluyente del PP[30].

Teniendo en cuenta la ecuación matemática que describe la gráfica ideal, el título final del inhibidor también se puede calcular con la fórmula:

Título del inhibidor = [(2-LOG10 AR) / 0,30103] x D

donde AR es el % de actividad residual y D es la inversa del factor de dilución para ese tubo[1]. En los pacientes hemofílicos con anti-FVIII de alta afinidad (cinética de tipo I), si se utilizan diluciones seriadas al doble, por lo general sólo habrá dos o tres tubos consecutivos con AR comprendidas dentro del rango 25 a 75%, y los títulos finales calculados a partir de cada uno de estos tubos estarán en un nivel similar (Figura 5). Sin embargo, en los pacientes con HAa con inhibidores de baja afinidad (cinética de tipo II), se observarán más diluciones con % de AR en este rango de medición (25-75%), lo que resultará en títulos progresivamente más altos con cada dilución. En estos casos, el tubo con la AR más cercana al 50 % será el que producirá la mejor estimación del título de inhibidor. Se aconseja preparar diluciones suficientes para que al menos un tubo tenga un 50% de AR, de lo contrario podría subestimarse el título final del inhibidor.

Si la muestra a titular presenta FVIII:C > 5 UI/dL se aconseja realizar una inactivación de FVIII endógeno calentado la misma a 56°C durante 30 minutos. De manera alternativa, si se conoce el nivel de FVIII:C antes de comenzar el ensayo, se puede aplicar una corrección aritmética en el cálculo del % de AR de acuerdo a:

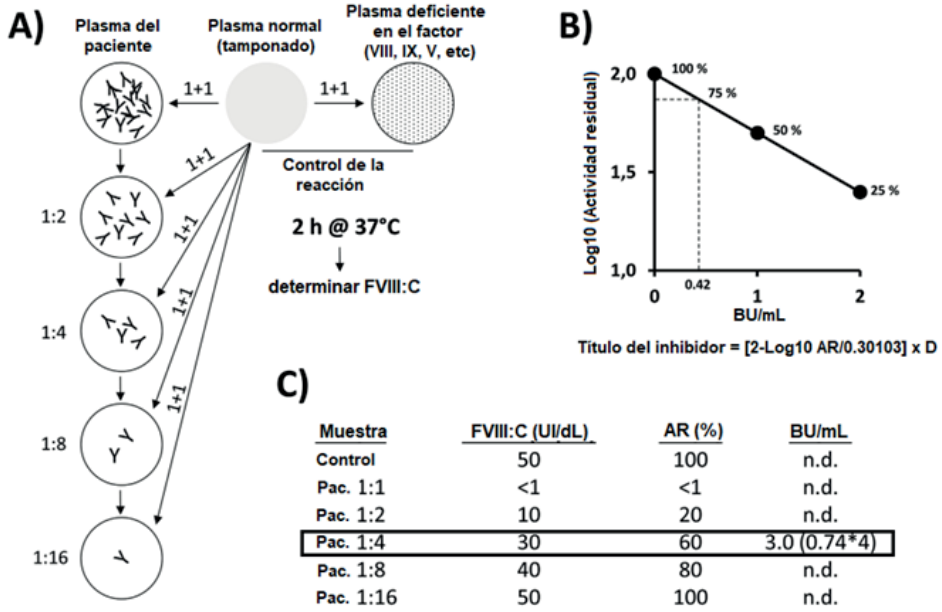
% AR corregida = FVIII:C × (100 / (100 + F))

donde F es el nivel de factor del PP. Este % AR corregida se utiliza luego para calcular las UB/mL en el tubo de muestra. Tener en cuenta que el valor de F utilizado en el cálculo se reduce a la mitad con cada dilución al doble del plasma de prueba. Por ejemplo, si F es 9,0 UI/dL en el tubo puro, se convierte en 4,5 UI/dL al hacer la corrección para el tubo diluido al medio. Con diluciones posteriores, el valor de F se vuelve pequeño y puede omitirse del cálculo[22].

Ensayo Bethesda para FIX y otros inhibidores de factores de la coagulación

El método de Bethesda se puede utilizar para la titulación de otros inhibidores de los factores de la coagulación (inhibidores de FIX, inhibidores de FV,

Figura 4. Principio del ensayo Nijmegen-Bethesda para la determinación cuantitativa de anticuerpos inhibidores contra FVIII, FIX, FV, etc. **A)** En este ejemplo, una muestra de plasma del paciente, inactivada por calor, con un título de inhibidor de 3 unidades Bethesda BU/mL, se diluye en serie en el plasma deficiente en el factor respectivo (o albúmina al 4%) y las diluciones individuales se mezclan con cantidades iguales (1:1) de plasma normal (tamponado) (PN [T]). Como control, el PN[T] se mezcla 1:1 con plasma deficiente en el factor correspondiente. Después de la incubación (2 horas a 37 °C para la prueba del inhibidor de FVIII, no se requerirá una incubación tan prolongada para la prueba del inhibidor de FIX o de FV), se miden las actividades del factor (residual) en la mezcla y se calculan en relación porcentual (%) con respecto al de la mezcla control (actividades relativas [AR], panel **C). B)** Los títulos de inhibidores se expresan como BU/mL. De acuerdo con la definición 1 BU/mL inhibe la actividad de FVIII/FIX/FV en un 50% (50% AR) y 2 BU/mL en un 50% adicional (25% AR). Esto permite construir una recta ideal (con ordenada al origen de 100% AR) de donde se podrá interpolar y obtener las UB/mL correspondientes a la dilución que tenga la AR más próxima al 50%. El rango definido de AR válidos está limitado entre 25%-75%. **C)** La dilución 1:4 muestra el valor de AR (60%) dentro del rango aceptable definido de 25 a 75%. Luego se calcula el título en BU/mL de manera gráfica (multiplicando por la inversa del factor de dilución), o en base a la fórmula expresada en el panel **B**. En el ejemplo el título final del inhibidor es de 3 BU/mL. Adaptado a partir de: Müller j, Hamostaseologie, 2022;42: 248-260.

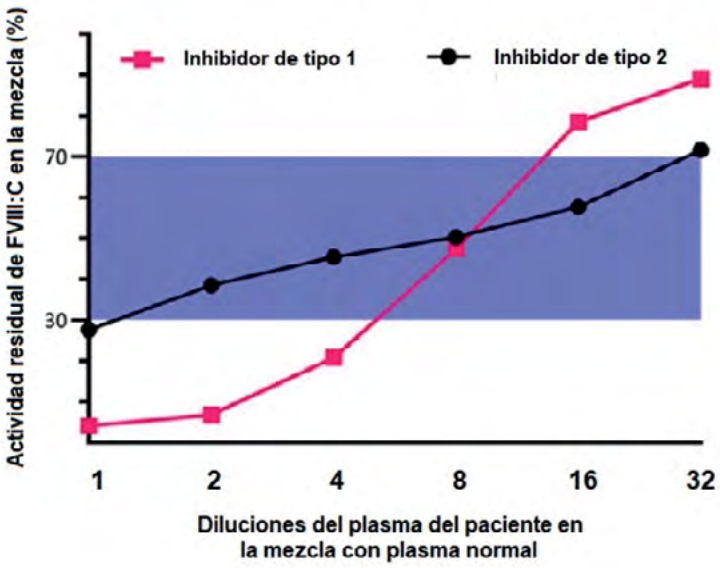


etc.), utilizando el plasma deficiente en el factor específico inhibido, tanto en el tubo de control como en las diluciones del PP. Como ya se ha mencionado, los inhibidores contra otros factores de la coagulación a diferencia de los anti FVIII, actúan de manera rápida para neutralizar al factor respectivo específico en las mezclas con PN[1]. Por lo tanto, las pruebas de detección de inhibidores distintos del FVIII pueden incubarse con PN, durante 10-30 minutos a 37° C antes de realizar el ensayo clásico o el de Nijmegen Bethesda.

Enfermedad de von Willebrand adquirida asociada a la presencia de anticuerpos

La enfermedad de von Willebrand adquirida (VWDa) es un trastorno hemorrágico poco frecuente, sub-diagnosticado, caracterizado por anomalías cuantitativas y/o cualitativas del factor von Willebrand plasmático (VWF). La VWDa puede asociarse a hipotiroidismo, o a una variedad de enfermedades linfoproliferativas, cardiovasculares y autoinmunes[31]. Existen diferentes mecanismos que generan el VWDa como: síntesis reducida, mayor

Figura 5. FVIII residual en diluciones sucesivas de una muestra de un paciente con inhibidor de tipo 1 que se observa a menudo en la hemofilia congénita (línea rosa) y de una muestra de un paciente con inhibidor de tipo 2 que se observa en hemofilia A adquirida (línea negra). El área sombreada en azul denota el área entre el 30% y el 70% de FVIII residual, donde se considera que el ensayo Bethesda es preciso. Para los inhibidores de tipo 1, sólo 1 o 2 diluciones darán resultados interpretables (y el mismo título calculado), mientras que para los inhibidores de tipo 2, múltiples diluciones darán resultados interpretables y el título calculado será diferente para cada una. Adaptado a partir de: Platton S.; Hematology Am Soc Hematol Educ Program; 2023(1):11-18.



adsorción en el caso de células tumorales o trombocitosis, eliminación acelerada asociada a la presencia de autoanticuerpos, y aumento de proteólisis por ADAMTS13[32]. El tipo de sangrado asociado será el característico de las alteraciones de la hemostasia primaria es decir mucocutáneo, en pacientes sin historia previa de sangrado.

La VWDa causada por autoanticuerpos, se asocia de manera prevalente a anticuerpos no neutralizantes que generan una mayor velocidad de depuración del VWF de la circulación. En estos casos la determinación de anticuerpos anti-VWF se debería realizar mediane el empleo de técnicas de ELISA[33]. Sin embargo, los datos publicados sugieren una alta tasa de eventos falsos positivos en población normal[22] sumado a una baja detección de resultados positivos en pacientes con una clara sospecha de este diagnóstico [34]. Por este motivo, la determinación de una velocidad de depuración acelerada del VWF, mediante la infusión de concentrados de VWF pueden colaborar de manera significativa en el diagnóstico[34].

La VWDa también se asocia a discrasias de células plasmáticas, un grupo heterogéneo de trastornos hematológicos caracterizados por una proliferación anormal de células plasmáticas monoclonales con o sin producción de paraproteínas circulantes. En estos casos se han descripto diferentes mecanismos patológicos asociados a la disminución del VWF, que incluso pueden coexistir en un mismo paciente[34]. Una identificación exhaustiva de los mismos será muy importante dado que tendrá un impacto directo en el tratamiento del paciente[34].

Si se sospecha la presencia de una actividad neutralizante del VWF, la evaluación de los anticuerpos anti-VWF se realizará utilizando un enfoque similar al de Bethesda, pero empleando ensayos funcionales de VWF en lugar de ensayos de factores basados en la coagulación. Debido al gran tamaño de la molécula del VWF y a las múltiples funciones que expresa, se deberán realizar una gran batería de pruebas para investigar completamente la posibilidad de que existan inhibidores del VWF. Por ejemplo, un inhibidor del VWF podría ser evidente mediante un ensayo de unión de colágeno, pero no un ensayo de cofactor de ristocetina[35], o podría ser evidente únicamente en la prueba de agregación plaquetaria inducida por ristocetina[34].

Trombocitopatías adquiridas asociadas a anticuerpos

Las trombocitopatías adquiridas (TCA) constituyen un grupo heterogéneo de afecciones caracterizadas por defectos de la función plaquetaria. Las TCA son trastornos hemorrágicos poco frecuentes, que deben sospecharse en todos los pacientes con pruebas de coagulación y recuento de plaquetas normales, que presentan sangrado mucocutáneo, inexplicable, de aparición reciente, sin antecedentes previos[36]. Las TCA más frecuentes son las inducidas por medicamentos, que podrán diagnosticarse fácilmente en base a la identificación de la administración de fármacos inhibidores de la función plaquetaria. En ocasiones, la disfunción plaquetaria podría asociarse con medicación y suplementos para la salud que afectan la función plaquetaria de manera no específica[36]. También existen TCA causadas por mecanismos autoinmunes. Los autoanticuerpos asociados a TCA, pueden reconocer y bloquear la función de diferentes receptores plaquetarios e inducir la alteración funcional. Esta condición también debería sospecharse en pacientes con trombocitopenia leve/moderada que presenten un sangrado que no guarda relación con el recuento de plaquetas. Las TCA autoinmunes (TCAa) se asocian con la presencia de enfermedades autoinmunes o linfoproliferativas, sin embargo, la TCAa primaria también ha sido descrita[37]. Se deberá sospechar TCAa en pacientes con manifestaciones de sangrado mucocutáneo inexplicable, sin antecedentes, en quienes se constate la ausencia de ingesta de fármacos antiplaquetarios, resultados normales tanto para las pruebas de coagulación como para las de VWF (VWF:Ag, VWF:GPIb, VWF:CB), y recuento de plaquetas normal o trombocitopenia moderada.

La trombastenia de Glanzmann adquirida (TGa) es la disfunción plaquetaria diagnosticada con mayor frecuencia, aunque también se han detectado anticuerpos anti glicoproteína Ib (GP Ib) y anti glicoproteína VI (GP VI)[37]. La enfermedad de pool de depósito adquirida (δSPDa) también ha sido descrita en el contexto de alteraciones del sistema inmunológico[37].

Diagnóstico de laboratorio

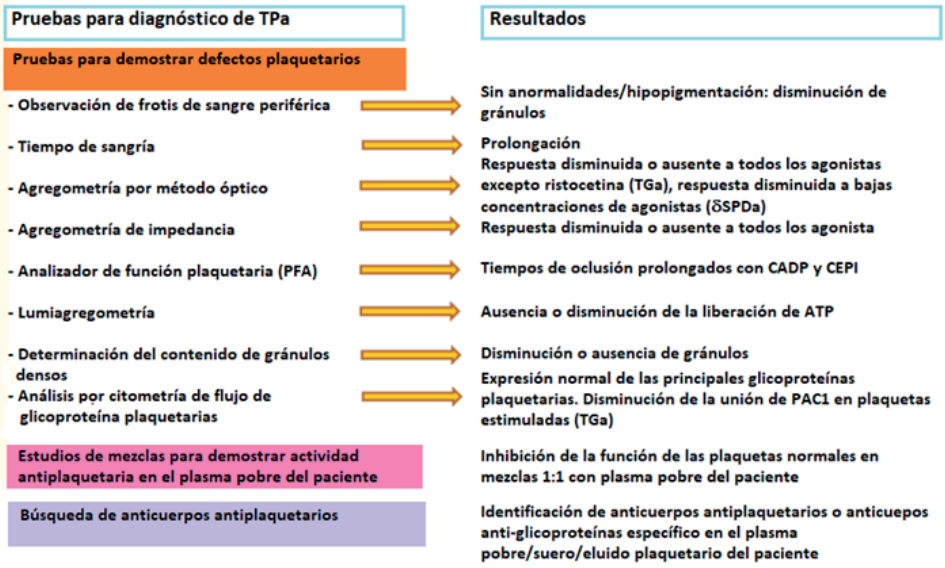
El diagnóstico rápido y preciso, orientará la acción terapéutica adecuada tanto para detener el sangrado activo, como para establecer el manejo a largo plazo. El estudio de las TCAa incluirá la realización de un hemograma que permita identificar el número y las características de la población plaquetaria, así como la observación del frotis de sangre periférica para evaluar la presencia de macroplaquetas, agregados plaquetarios y las características de tinción de las plaquetas. Si bien el tiempo de sangría ha sido desestimado como prueba global de la hemostasia primaria debido a su baja sensibilidad, en laboratorios de menor complejidad donde no se tenga acceso a pruebas para medir la actividad funcional de las plaquetas, su determinación podrá ser sumamente útil como una primera línea de estudio para orientar el diagnóstico y la posible derivación a un centro de mayor complejidad (Figura 6). La agregometría por transmisión de luz (LTA) sigue siendo la prueba más utilizada en la pesquisa de las TCAa, aunque otras metodologías que evalúan funcionalidad como el analizador de función plaquetaria (PFA), la agregometría de impedancia y la lumiagregometría, son también útiles para la identificación y seguimiento del o de los defectos plaquetarios (Figura 6). A modo complementario se podrán incorporar determinaciones empleando la citometría de flujo a fin de determinar: los niveles de expresión de las principales glicoproteínas de membrana plaquetaria y/o el contenido de gránulos densos, u otras determinaciones funcionales como la unión de fibrinógeno o de anticuerpos que reconocen al complejo IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) en su conformación de activación como el anticuerpo monoclonal PAC-1 luego de estimulación con agonistas plaquetarios (Figura 6).

En el caso de la LTA se utilizarán las condiciones estándares de realización de la prueba empleando el panel de agonistas comunes: ADP, epinefrina, ácido araquidónico, colágeno y ristocetina en las concentraciones sensibles recomendadas[38].

Ante la sospecha de un trastorno adquirido, la actividad antiplaquetaria se podrá identificar funcionalmente mediante pruebas de mezclas, donde el plasma rico en plaquetas normal (PRP N) se enfrentará al plasma pobre en plaquetas del paciente (PPP P), con el objetivo de demostrar la inducción de la alteración funcional generada por alguna actividad presente el PPP P.

En nuestra experiencia, realizamos una mezcla de PRP N + PPP P en proporción 1:1 durante 30 minutos a temperatura ambiente (tubo de polipropileno, tapado), preparando una mezcla control compues-

Figura 6. Prueba de laboratorio para el diagnóstico de trastornos autoinmunes adquiridos de la función plaquetaria. Adaptado a partir de: Bacci M; Blood Transfus. 2022; 20:420-432.



ta por PRP N + PPP normal no autólogo, que será procesada en paralelo y dará la referencia del 100% de agregación en las pruebas de agregación. El agonista elegido para ensayar en la prueba de mezclas, dependerá del tipo de inhibición que se sospeche luego de realizada la LTA con agonistas comunes. Por ejemplo, en la TGa, como se afecta la vía final común de agregación (inhibición funcional de GP IIb-IIIa), se verán alteradas las agregaciones con ADP, epinefrina, ácido araquidónico y colágeno e hipotéticamente cualquiera de estos agonistas se podría utilizar. No obstante, es probable que la mezcla control (limitada en cantidad para los ensayos), al ser diluida con el PRP normal no autólogo presente una menor respuesta, por lo que nosotros elegimos utilizar agonistas fuertes como el colágeno. En el caso de que se evidencie alteración funcional de GP Ib ó GP VI, los agonistas de elección serán ristocetina y colágeno respectivamente. También podría ocurrir que la mezcla PRP N + PPP P, una vez introducida en el agregómetro, bajo agitación, genere una respuesta de agregación espontánea, sin el agregado de agonistas. En este caso se sospechará la presencia de autoanticuerpos que al reconocer receptores plaquetarios sean capaces de inducir activación y agregación plaquetaria, al generar entrecruzamiento de los mismos (observación personal).

En el caso de utilizar agregómetros que midan impedancia, se podría utilizar una mezcla de sangre normal con sangre del paciente para demostrar una inhibición significativa de la agregación[39].

En la mayoría de los casos de TGa, salvo pocas excepciones, las plaquetas expresarán niveles normales de GP IIb-IIIa. No obstante, recientemente, se han publicado dos casos de TGa, causados por autoanticuerpos que indujeron una reducción en la expresión de GPIIb-IIIa en las plaquetas a través de dos mecanismos diferentes. En un caso, los autoanticuerpos IgG anti GPIIb-IIIa provocaron la internalización activa del complejo dejando solo un 5% de su expresión en superficie. Estos anticuerpos no bloquearon la función plaquetaria en las pruebas de mezcla y la disfunción plaquetaria se debió a la ausencia de la expresión de la integrina en la superficie de las plaquetas[40]. En el otro caso, un autoanticuerpo monoclonal IgM anti GPIIb-IIIa indujo la internalización de complejo GPIIb-IIIa/IgM reduciendo la expresión en membrana[41]. La IgM monoclonal también fue capaz de activar constitutivamente a GPIIb-IIIa, desencadenando señalización de afuera hacia adentro e imitando un fenotipo de ganancia de función similar al de las mutaciones de la línea germinal descritas, que causan la señalización constitutiva de afuera hacia adentro mediada por GPIb-IIIa[42].

El paso final para confirmar el diagnóstico de TCAa será la identificación de los autoanticuerpos con especificidad contra la glicoproteína que se sospeche (de acuerdo a los estudios funcionales), en las plaquetas del y/o muestras de suero/plasma, y/o en el

las fracciones de elución de plaquetas purificadas del paciente. Esto incluye diferentes estrategias metodológicas como la determinación de inmunoglobulinas asociadas a plaquetas, el ensayo de anticuerpos monoclonales para la inmovilización del antígeno plaquetario (MAIPA), y/o la detección de anticuerpos anti glicoproteínas plaquetarias por métodos de ELISA[43].

El δSPDa deberá ser sospechado en función de los antecedentes clínicos del paciente, asociados a la presencia de los defectos de la función plaquetaria que reflejan el δSPD, y que serán en líneas generales: la ausencia de agregación secundaria con ADP y epinefrina, y la disminución de la agregación de leve a moderada con colágeno que puede normalizarse utilizando concentraciones más altas del agonista. La sospecha de δSPD deberá ser confirmada por alguna determinación que sugiera o identifique la reducción del contenido de gránulos densos como la lumiagregometría, la marcación de gránulos densos con mepacrina[44] o la microscopía electrónica de montaje completo[45]. Si bien se ha descrito que en el δSPDa las glicoproteínas principales de la membrana plaquetaria se expresan de manera normal, en el presente Congreso, presentamos el caso de una paciente con δSPD y disminución concomitante de GPVI donde la sospecha adquirida del trastorno (no se pudo identificar la presencia de autoanticuerpos) fue hipotetizada en función del carácter transitorio de la condición. Cabe destacar que el mecanismo de la disfunción mediado por autoanticuerpos es menos evidente en el caso del δSPDa. Se ha sugerido que los anticuerpos antiplaquetarios podrían causar activación plaquetaria de manera directa in vivo generando de manera indirecta el δSPD asociado a la liberación del contenido de los gránulos densos[46,47].

Conclusiones

Las alteraciones adquiridas de la hemostasia que predisponen a sangrado mediada por autoanticuerpos, se podrán presentar comprometiendo la funcionalidad y/o la concentración de los diferentes participantes del sistema hemostático. El diagnóstico de estas alteraciones adquiridas surgirá con mayor claridad, cuando las pruebas de laboratorio sean interpretadas en conjunto con los antecedentes clínicos del paciente.

Si bien es necesario conocer las prevalencias de los inhibidores y las características de los anticuerpos asociados a tales condiciones, será necesario tratar de mantener una mirada lo menos sesgada posible al momento de interpretar los resultados.

No obstante, las diferentes posibilidades analíticas entre centros de menor y mayor complejidad, la confianza del profesional de laboratorio sobre el desempeño de las pruebas disponible en su laboratorio, constituye un factor importante que deberá ponderarse al momento de la discusión de la sospecha diagnóstica con los profesionales médicos.

La ausencia de autoanticuerpos no neutralizantes deberá sospecharse, sobre todo, cuando las pruebas de actividad biológica corrijan en las pruebas de mezcla. Frente a la sospecha de condiciones adquiridas y aún en ausencia de discrasias hematológicas, se sugiere solicitar un proteinograma electroforético para descartar la presencia de paraproteínas que podrían asociarse como causa de la condición.

En definitiva, el trabajo multidisciplinario será el que impactará de manera positiva sobre la condición del paciente, asegurando el diagnóstico rápido, el tratamiento y seguimiento adecuado, y la evolución consciente del transcurso de la enfermedad.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Kershaw G, Jayakodi D, Dunkley S. Laboratory identification of factor inhibitors: the perspective of a large tertiary hemophilia center. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 760–768.
2. Kasper CK, Aledort LM, Counts RB y col. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. Thromb Diath Haemorrh 1975; 34: 869–872.
3. Gouw SC, van den Berg HM. The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: genetics and environment. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 723–734.
4. Towfighi F, Gharagozlou S, Sharifian RA y col. Comparative measurement of anti-factor VIII antibody by Bethesda assay and ELISA reveals restricted isotype profile and epitope specificity. Acta Haematol 2005; 114: 84–90.
5. Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mild hemophilia A. J Thromb Haemost 2010; 8: 421–432.
6. Dimichele D. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: inhibitor diagnosis. Haemophilia 2006; 12 (Suppl 6): 37–42.
7. Tiede A, Collins P, Knoebl P y col. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica. 2020;105(7):1791-1801.
8. Mannucci PM, Payvandi F. Autoimmune hemophilia at rescue. Haematologica 2009; 94: 459–461.
9. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP y col. UK Haemophilia Centre Doctors' OrganisationAcquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Blood 2007; 109: 1870–1877.
10. Warrier I. Inhibitors in hemophilia B. In: Lee C, Berntorp E, Hoots KW, editors. Textbook of Hemophilia. Oxford: Blackwell Publishing, 2005.
11. Kasper CK, Ewing NP. Acquired inhibitors of plasma coagulation factors. J Med Technol 1986; 38: 431–439.
12. Castro O, Farber LR, Clyne LP. Circulating anticoagulants against factors IX and XI in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1972; 77:543–548.
13. Largo R, Sigg P, von Felten A y col. Acquired factorIX inhibitor in a nonhaemophilic patient with autoimmune disease. Br J Haematol 1974; 26:129–140.
14. Ozsoylu S, Ozer FL. Acquired factor IX deficiency. A report of two cases. Acta Haematol 1973; 50:305–314.
15. Lippi G, Favaloro EJ, Montagnana M y col. Inherited and acquired factor V deficiency. Blood Coag Fibrinolysis 2011; 22: 160–166.
16. Duga S, Salomon O. Factor XI deficiency. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 416–425.
17. de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 356–366.
18. Lancellotti S, De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 367–381.
19. Mariani G, Bernardi F. Factor VII deficiency. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 400–406.
20. Menegatti M, Peyvandi F. Factor X deficiency. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 407–415.
21. Karimi M, Bereczky Z, Cohan N, Muszbek L. Factor XIII deficiency. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 426–438.
22. Kershaw G, Favaloro EJ. Laboratory identification of factor inhibitors: an update. Pathology 2012; 44: 293-302.
23. Blanco A. Inhibidores adquiridos de la coagulación y otros desórdenes inmunológicos. En: Blanco A, Kordich L, Bermejo E, Forastiero R, Lauricella AM, Pieroni G,Quintana I, Scazziota A, editores. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia. 2da. ed. La Plata: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 2013. p 517-83.
24. Tripodi A. Laboratory testing for lupus anticoagulants: diagnostic criterio and use of screening, mixing, and confirmatory studies. Semin Thromb Hemost 2008; 34: 373–378.
25. Lossing TS, Kasper CK, Feinstein DI. Detection of factor VIII inhibitors with the partial thromboplastin time. Blood. 1977; 49(5):793-797.
26. Baker P, Platton S, Gibson C y col. British Society fo Haematology, Haemostasis and Thrombosis Task Force. Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. Br J Haematol, 2020; 191(3):347-362.
27. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H y col. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. Thromb Haemost 1995; 73: 247–251.
28. Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE y col. Acomparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. Thromb Haemost 1998; 79: 872–875.
29. Verbruggen B, van Heerde W, Novákovà I. A 4% solution of bovine serum albumin may be used in place of factor VIII:C deficient plasma in the control sample in the Nijmegen Modification of the Bethesda factor VIII:C inhibitor assay. Thromb Haemost 2002; 88: 362–364.
30. Kershaw GW, Chen LS, Jayakodi D y col. Validation of 4% albumin as a diluent in the Bethesda Assay for FVIII inhibitors. Thromb Res 2013; 132(6): 735-741.
31. Tiede A. Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. Thromb Res 2012; 130 (Suppl 2): S2–S6.
32. Mohri H. Acquired von Willebrand syndrome: features and management. Am J Hematol 2006; 81: 616–623.
33. Siaka C, Rugeri L, Caron C, Goudemand J. A new ELISA assay for diagnosis of acquired von Willebrand Syndrome. Haemophilia 2003; 9: 303–308.
34. Dicke C, Schneppenheim S, Holstein K y cols. Distinct mechanisms account for acquired von Willebrand syndrome in plasma cell dyscrasias. Ann Hematol. 2016; 95:945-957.
35. Coleman R, Favaloro EJ, Soltani S y cols. Acquired von Willebrand Disease: Potential contribution of the VWF:CB to the identification of functionally inhibiting auto-antibodies to von Willebrand factor. J Thromb Haemost 2008; 4: 1051–1052.
36. Brennan Y, Levade M, Ward CM. Acquired platelet function disorders. Thromb Res 2020; 196: 561-568.
37. Bacci M, Ferretti A, Marchetti M y cols. Autoimmune disorders of

platelet function: systematic review of cases of acquired Glanzmann thrombasthenia and acquired delta storage pool disease. Blood Transfus. 2022; 20:420-432.

38. Alberto MF. Rol de la agregometría por método óptico en el estudio de función plaquetaria. Hematología 2016; 20 (número extraordinario): 140-145.
39. Compton F, Sarode R, Rutherford C, y cols. Acquired Glanzmann's thrombasthenia: Diagnosis aided by platelet aggregation mixing study. Haemophilia 2020; 26: e41-43.
40. Akuta K, Kashiwagi H, Yujiri T, y cols. A unique phenotype of acquired Glanzmann thrombasthenia due to non-function-blocking anti-αIIbβ3 autoantibodies. J Thromb Haemost 2019; 17: 206-219.
41. Pillois X, Guy A, Choquey È, y cols. First description of an IgM monoclonal antibody causing αIIbβ3 integrin activation and acquired Glanzmann thrombasthenia associated with macrothrombocytopenia. J Thromb Haemost 2019; 17: 795-802.
42. Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. Haematologica. 2020; 105: 2004-2019.
43. Nurden AT. Acquired Glanzmann thromboasthenia: from antibodies to antiplatelet drugs. Blood Rev 2019; 36: 10-22.
44. Cai H, Mullier F, Frotscher B y cols. Usefulness of Flow Cytometric Mepacrine Uptake/Release Combined with CD63 Assay in Diagnosis of Patients with Suspected Platelet Dense Granule Disorder. Semin Thromb Hemost. 2016; 42: 282-291.
45. White, J.G. Use of the electron microscope for diagnosis of platelet disorders. Semin. Thromb. Hemost. 1998; 24: 163-168.
46. Weiss HJ, Rosove MH, Lages BA y col. Acquired storage pool deficiency with increased platelet-associated IgG. Report of five cases. Am J Med 1980; 69: 711-717.
47. Carr ME Jr, Hines S, Carr SL, y cols. Storage pool disease in chronic lymphocytic leukemia: abnormal aggregation and secretion without bleeding. Am J Med Sci 1997; 313: 176-181.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Dispositivos "Point of Care" más allá de la medición del RIN

"Point of Care" devices beyond RIN measurement.

Claudio Martín Rosa.

Sector de Hematología. Laboratorio del Hospital Universitario Austral. Pilar. Bs. As; Argentina.

crosa@cas.austral.edu.ar

SIMPOSIO K – GRUPO DE TRABAJO "LABORATORIO". HACIA UNA MEJOR EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 261-280
Octubre 2024

Palabras claves: dispositivos POC, tiempo de coagulación activado, pruebas viscoelásticas.

Keywords: POC devices, activated clotting time, viscoelastic tests

Introducción

Los dispositivos portátiles que producen resultados inmediatos en el "punto de atención" del paciente, denominados dispositivos "Point of Care" (POC) siguen evolucionando para atender las demandas de la comunidad médica. Las pruebas de coagulación POC (POC-CT: Point of Care-Coagulation Test) pueden proporcionar beneficios significativos, ya sea por los menores tiempos para lograr el resultado/diagnóstico o porque requieren una muestra de menor volumen. Estas mejoras son particularmente útiles para pacientes en ciertos escenarios: por ejemplo, pacientes en el intraoperatorio, pacientes con enfermedades que amenazan inmediatamente su vida y en el monitoreo de anticoagulación en ciertos procedimientos de hemodinamia, ECMO (Extra-Corporeal Membrane Oxigenation), etc. Este tipo de POC-CT se han instalado y siguen siendo implementados en diferentes lugares dentro de los centros de salud, tales como hemodinamia, salas de cirugía, departamentos de urgencias, unidades de cuidados intensivos, salas de recuperación postquirúrgicas, unidades de hemodiálisis, consultorios de atención ambulatoria y centros de investigación clínica. La aceptación de que los ensayos de coagulación, que siempre fueron realizados por profesionales del laboratorio especializados, ahora sean procesados por personal cuya formación primaria no es en el campo del laboratorio clínico, continúa siendo un desafío. Sin embargo, es responsabilidad del fabricante de los dispositivos proveer sistemas de prueba capaces de suministrar resultados precisos cuando lo maneja el operador previsto, siguiendo sus instrucciones. Por otra parte, es responsabilidad de los profesionales del laboratorio la supervisión y ofrecer servicios de POC-CT de alta calidad[1].

Generalidades de los dispositivos POC

Generalmente, la precisión de los sistemas POC es menor que la lograda con sistemas de laboratorio

automatizados. Además de una mayor imprecisión, las pruebas POC también pueden mostrar un sesgo en relación con los ensayos de laboratorio. Se debe sopesar la menor performance y el mayor costo por prueba contra cualquier ventaja clínica/logística de un dispositivo POC. Al considerar las pruebas POC, es de vital importancia determinar si la imprecisión y el sesgo de las mismas se asocian con diferencias clínicamente significativas en los resultados de las pruebas en relación con los ensayos de laboratorio. Independientemente del escenario de uso, las pruebas a menudo las realiza personal que no es de laboratorio, con menor experiencia en control de calidad y en un entorno menos controlado que un laboratorio clínico típico. Las pruebas POC pueden estar plagadas de insuficiente calibración, control de calidad, mantenimiento y documentación. Las posibilidades de errores en las etapas preanalítica, analítica y postanalítica aumentan potencialmente en el entorno POC. Las pruebas POC deben realizarse dentro de los límites de prácticas seguras, que impliquen procesos adecuados de control de calidad, procedimientos, personal competente y bien capacitado y el uso de ensayos POC únicamente en la población de pacientes para la cual se aprobó y se validó. Los instrumentos de prueba POC suelen tener procedimientos de verificación automáticos del sistema. Se utilizan controles de calidad electrónicos o líquidos por instrumento con una frecuencia que debe determinarse con un plan de control de calidad individualizado. Algunos laboratoristas creen firmemente que los POC de coagulación tienen un papel muy limitado en un entorno hospitalario al tiempo de coagulación activado: ACT, dada la capacidad de la mayoría de los laboratorios centrales para proporcionar un menú completo de pruebas de coagulación con tiempo de respuesta (TAT) rápido. Las pruebas POC potencialmente se pueden realizar en el hospital con un alto nivel de calidad y brindar un papel único e importante en la atención al paciente. De alguna manera, las pruebas POC tienen una logística y gestión más complejas en el entorno hospitalario que las pruebas realizadas en plataformas automatizadas de laboratorio centrales. Por lo tanto, es esencial la colaboración entre los laboratoristas y los médicos clínicos para que las pruebas POC se realicen de forma segura y eficaz. El aseguramiento de la calidad debe ser supervisada adecuadamente e incluir procedimientos de control de calidad internos y externos, capacitación y competencias del personal, auditorías periódicas y documentación completa y precisa. Las pruebas POC, ya sea en un hospital/clínica, sólo debe emprenderse después de una cuidadosa selección de pacientes. La calidad general de la atención clínica solo se mejora mediante pruebas POC si se selecciona apropiadamente a la población que se beneficiará de la prueba. Los pacientes con resultados de las pruebas POC inusuales o poco confiables deben ser referidos a realizar las pruebas de laboratorio central y si es necesario a la atención médica designada. En el campo de la hemostasia, la determinación de la comparabilidad de las pruebas de coagulación POC con respecto a los resultados de laboratorio es particularmente confuso debido a las diferentes muestras de prueba (sangre entera capilar versus plasma pobre en plaquetas) o debido a que se utilizan ensayos completamente diferentes para medir el mismo analito, como por ejemplo POC-ACT versus el tiempo de tromboplastina parcial activado APTT para medir las dosis más bajas de heparina no fraccionada. Los dispositivos POC de coagulación tienen propiedades diferentes y los sistemas no son intercambiables. Con todo lo mencionado y teniendo en cuenta las complejidades de las pruebas POC de hemostasia, es muy importante tener en cuenta la evaluación de la precisión en la monitorización de la anticoagulación.

La mayoría de los sistemas POC-CT utilizan muestras de sangre entera. Los diferentes sistemas varían con respecto a los requerimientos específicos de volumen, reactivos activadores y métodos de detección de punto final, pero tienen en común la utilización de cartuchos o tiras, las que son descartadas después de la prueba. Además de proveer resultados en forma inmediata y disminuir la necesidad de venopunción, los POC-CT permiten evaluaciones más frecuentes de la hemostasia y coagulopatía de los pacientes. Los médicos valoran la reducción que se logra en el tiempo de respuesta (TAT), que conduce a decisiones más rápidas, mejoras en la evolución y tiempos reducidos de estadía de los pacientes. En las unidades de cuidados críticos y departamento de urgencias los POC-CT son utilizados para evaluar la efectividad de la terapia con una droga y para evaluar un sangrado inexplicable. También los dispositivos POC-CT han sido un componente integral de los estudios clínicos para las compañías farmacéuticas en el desarrollo de nuevas drogas anticoa-

gulantes. Los resultados de los POCT, incluídos los POC-CT, disparan una decisión médica inmediata y el testeo es realizado más frecuentemente por personal con "expertise" limitada o sin conocimientos de laboratorio.

Como ya mencionamos, las pruebas en el "punto de atención" (POCT: Point of Care Test) se definen como pruebas diseñadas para usarse en el sitio o cerca del sitio donde se encuentra ubicado el paciente, que no requieren un espacio dedicado permanente y que se realizan fuera de las instalaciones físicas de los laboratorios clínicos. Los ejemplos incluyen kits e instrumentos que se llevan a mano o se transportan a las proximidades del paciente para realizar pruebas inmediatas en el lugar o instrumentos analíticos que se llevan temporalmente a un lugar de atención al paciente (p. ej., quirófano, unidad de cuidados intensivos). Ver Figura 1.

Programa de POCT.

Un programa de POCT debe tener un sistema de gestión y organigrama escrito que define los niveles de autoridad, responsabilidad y rendición de cuentas. El laboratorio debe contar con procesos para detectar y corregir errores administrativos y analíticos importantes, errores y resultados de pruebas inusuales o inesperados, de manera oportuna. El laboratorio debe contar con un sistema para resolver rápidamente problemas y/o dificultades con los métodos/dispositivos/sistemas para todos los turnos en los que se realizan pruebas POC. El programa de POCT debe seguir las instrucciones del fabricante para todos los sistemas de prueba o debe proporcionar registros de validación si la prueba ha sido modificada. El laboratorio debe seguir un procedimiento escrito para ingresar los resultados de las pruebas POC en el registro permanente del paciente. Los registros deben indicar quién realizó cada prueba mediante iniciales, firma, etc. Deben existir registros para identificar al personal de POCT que está autorizado a realizar cada una de las pruebas. También deben existir registros que demuestren que todo el personal de POCT ha completado satisfactoriamente la capacitación sobre todos los instrumentos, métodos y técnicas de toma de muestras aplicables a las pruebas que realizan. La competencia del personal que realiza pruebas se debe evaluar a la frecuencia fijada en los procedimientos.

El laboratorio debe seguir las instrucciones del fabricante para el control de calidad, revisar y validar los resultados antes de informarlos al paciente. El programa POCT debe seguir las instrucciones del fabricante para la calibración y la verificación de la calibración. El laboratorio debe definir los límites superior e inferior de todos los parámetros cuantitativos reportables en el dispositivo POC e informar adecuadamente los resultados que quedan fuera de estos límites.

Guía para la gestión de los dispositivos POC-CT.

La guía POCT14 de la CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) brinda información a los fabricantes de dispositivos sobre cómo desarrollar los sistemas para un desempeño óptimo[2]. También provee información a los usuarios sobre cómo evaluar, implementar y monitorear los POC-CT. Esta guía asume que la implementación de los POC-CT está bajo la supervisión de los profesionales del laboratorio clínico. Esta guía provee recomendaciones para establecer y/o evaluar las características de performance de los ensayos para la evaluación de la coagulación y manejo de la anticoagulación que son realizadas en el "punto de atención" (POC). Estos ensayos incluyen los utilizados para el monitoreo de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K: Tiempo de Protrombina (PT) y la Razón Inter-



Figura 1. Dispositivo POC en la unidad de cuidados intensivos.

nacional Normatizada (RIN) y los utilizados para el monitoreo de la terapia con heparina: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT), Tiempo de Coagulación Activado (TCA o ACT por las siglas en inglés) y la concentración de heparina. La guía POCT14 también incluye recomendaciones para el uso de POCT cuando el APTT y TP/RIN son utilizados para evaluar sospecha de una coagulopatía en individuos antes o después de procedimientos invasivos o en asociación con la administración de ciertos agentes terapéuticos. Esta guía provee una mínima referencia al uso de POC-CT para el monitoreo de Inhibidores Directos de Trombina (IDTs o DTIs por las siglas en inglés). Potenciales interferencias de los ensayos son brevemente discutidas incluyendo los anticoagulantes orales directos (DOACs). Los usuarios previstos para esta guía son los fabricantes, organizaciones regulatorias y profesionales de la salud. Se proveen recomendaciones de como evaluar exactitud y precisión de los ensayos de coagulación, tanto como evaluar seguridad y efectividad clínica. Esta guía no cubre otros ensayos como las pruebas viscoelásticas (tromboelastometría o tromboelastografía) o pruebas POC de función plaquetaria. Otros documentos de la CLSI son: POCT04, POCT07, POCT09, las cuales ofrecen recomendaciones específicas para que los dispositivos de todos los tipos brinden resultados confiables y clínicamente útiles. Estos documentos también discuten evaluación de riesgo y gestión de calidad de los dispositivos POC.

POCT para el monitoreo de la terapia con heparina por el tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de coagulación activado y concentración de heparina.

La heparina no fraccionada (HNF) es utilizada para el tratamiento de la trombosis y las complicaciones tromboembólicas dado que es efectiva en forma inmediata, es reversible, bien tolerada y económica. La HNF actúa sobre la antitrombina, la que neutraliza múltiples enzimas, incluyendo los factores IIa (trombina) y Xa. La farmacocinética de la HNF es influenciada por los niveles de proteínas reactantes de fase aguda, los niveles de los factores de coagulación y por la tasa de depuración, todo lo que afecta el grado de anticoagulación alcanzado. De este modo, los pacientes individuales responden de forma diferente a las mismas dosis. La HNF es administrada por vía parenteral (intravenosa o subcutánea), tiene una corta vida media biológica y requiere frecuente monitoreo para asegurar efectividad y para prevenir complicaciones de sangrado. La dosis de heparina depende de la indicación clínica como se muestra en la Tabla 1.

El tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) mide el tiempo en segundos desde la activación del factor XII a la formación del coágulo de fibrina, evaluando las vías intrínseca y común de la coagulación. Mide en forma indirecta el efecto anticoagulante de la heparina y no la concentración. Tanto si es realizado en un laboratorio o mediante un dispositivo POC, la medición del APTT es afectado por la fuente del reactivo, la tecnología del instrumento, volumen de sangre y la concentración del calcio. Además, el POC-APTT puede ser afectado por el recuento de plaquetas y el hematocrito del paciente. Aunque el APTT es típicamente utilizado para monitorear la terapia con bajas dosis de heparina, hay condiciones clínicas que pueden causar la alteración del APTT en la ausencia de heparina, tal como la presencia de anticuerpos antifosfolípi-

Tabla 1. Dosis de heparina por indicación clínica.

Dosis	Indicación clínica
Baja < 1UI HNF/ml sangre	• Profilaxis y tratamiento de tromboembolismo venoso (TVP/TEP) • Hemodiálisis • Procedimientos diagnósticos: cateterismos cardíacos • Remoción de la vaina femoral • Radiología intervencional: terapia trombolítica dirigida por catéter • Neuroradiología • Cirugía vascular, incluyendo neurocirugía • Soporte extracorpóreo de largo plazo: ECMO, dispositivo de asistencia ventricular • Intervenciones quirúrgicas para las que las complicaciones trombóticas son comunes: cirugía ortopédica
Media 1 – 3 UI HNF/ml sangre	• Cardiología intervencional, intervención coronaria percutánea
Alta > 3 UI HNF/ml sangre	• Cirugía cardíaca, incluyendo bypass cardiopulmonar y Cx cardíaca sin bomba

TVP: Trombosis Venosa Profunda. TEP: TromboEmbolismo Pulmonar.
ECMO: ExtraCorporeal Membrane Oxigenation.

dos, elevado factor VIII y reactantes de fase aguda. Las concentraciones de heparina mayores a 1 UI/ml puede prolongar indefinidamente el punto final del APTT. En este caso no puede reportarse un resultado definitivo en segundos. Las aplicaciones clínicas del POC-APTT incluyen evaluación del estado de anticoagulación durante el puente de heparina a AVK, evaluación de la hemostasia pre y post transfusión y el monitoreo de la terapia con bajas dosis de heparina. Por proveer resultados inmediatos, el POC-APTT potencialmente reduce el tiempo necesario para alcanzar el nivel terapéutico cuando es usado para monitorear la terapia con bajas dosis de heparina.

El tiempo de coagulación activado (TCA o ACT) al igual que el APTT, mide el tiempo en segundos desde la activación del factor XII a la formación del coágulo de fibrina, evaluando las vías intrínseca y común de la coagulación y también mide en forma indirecta el efecto anticoagulante de la heparina y no la concentración. El ACT puede ser utilizado para monitorear niveles bajos, moderados o altos de heparina. La correlación del ACT con la concentración de heparina en un paciente individual puede ser buena, aunque en estudios poblacionales demostraron poca o ninguna correlación. Tales estudios poblacionales indican una correlación variable de ACT a la concentración de heparina debido a un amplio rango de respuestas paciente-específicas a la heparina. Varios ensayos de ACT son optimizados para rangos específicos de heparina, desde concentraciones alcanzadas por terapias con bajas dosis de heparina (menores a 1 UI/ml) usados en diálisis y ECMO, a terapias de altas dosis de heparina (1 – 5 UI/ml) usados en bypass cardiopulmonar (BPC). El valor clínico del ACT es la evaluación rápida de la dosis-respuesta individual observada con un incremento en el tiempo de coagulación (segundos) a medida que el efecto anticoagulante de la heparina aumenta. La pendiente de esta relación puede variar significativamente y depende de la sensibilidad relativa individual o la resistencia a la heparina. El ACT es el único ensayo POC-CT que no tiene un equivalente de laboratorio.

Los inhibidores directos de trombina (IDTs) inhiben directamente el sitio activo de la trombina, sin interacción con antitrombina para el efecto anticoagulante. El monitoreo de los IDTs es especialmente útil en los pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (HIT) o deficiencia de antitrombina que van a ser sometidos a una intervención cardíaca percutánea (ICP) o BPC. El APTT o ACT pueden ser utilizados para el monitoreo de los IDTs como lepirudina, argatrobán o bivalirudina. Rangos de tiempo de ACT han sido sugeridos para pacientes con HIT que se someten a ICP. Métodos alternativos incluyen el ensayo cromogénico con ecarina y tiempo de trombina diluído con plasma, los cuales han sido evaluados para medir en forma precisa los niveles de argatrobán y bivalirudina. Los laboratorios que ofrecen un ensayo de APTT o ACT para el monitoreo de los IDTs, deben evaluar el sistema específico, que debe tener la sensibilidad apropiada, reconociendo al mismo tiempo las indicaciones del fabricante para las declaraciones de uso.

En la Tabla 2 podemos ver algunos ensayos POC-APTT o POC-ACT disponibles comercialmente. En las Figuras 2, 3 y 4 vemos ejemplos de los dispositivos y diferentes cartuchos para ACT que deben utilizarse para concentraciones bajas y altas de heparina.

En un estudio con pacientes que fueron sometidos a BPC con circulación extracorpórea por los equipos POC-ACT Hemochron se observaron valores menores que con el POC-ACT Medtronic Plus. Los médicos deben tener la precaución de utilizar cada dispositivo ACT con los valores de referencia aceptados para cada uno[4]. En otro estudio comparativo se concluyó que los resultados de ACT obtenidos utilizando el Hemochron Signature Elite y el Abbott-iSTAT no son intercambiables y no deberían usarse en la misma institución simultáneamente como comparables[5].

Tipos de muestras de sangre para los POCT-CT.

Muestras de sangre arteriales, venosas o capilares pueden ser utilizadas para los POC-CT, siguiendo las instrucciones del fabricante para el dispositivo específico. Las muestras venosas no deberían ser obtenidas de vías venosas centrales con heparina o de catéteres arteriales pulmonares. Las muestras capilares generalmente no deben ser usadas con pruebas que requieren volúmenes de sangre mayores a 0.4 ml. Los sistemas POC para TP y APTT típicamente utilizan muestra de sangre entera obtenida por punción capilar del dedo. La sangre es inmediatamente aplicada a la tira de prueba o cartucho. El volumen de muestra requerido difiere para cada instrumento. En los casos en que son aceptables tanto muestras

venosas como capilares para un sistema, los fabricantes deberían realizar estudios apropiados para confirmar la performance equivalente con ambos tipos de muestras. Esta evaluación puede ser incorporada en el estudio clínico de exactitud del fabricante probando ambos tipos de muestras en los mismos participantes. Los resultados de las pruebas en esas muestras deberán abarcar todo el rango reportable del sistema de prueba.

Los sistemas POC-ACT son frecuentemente utilizados en escenarios en donde está disponible una vía permanente, la cual es el lugar preferido para la toma de muestras de sangre. Los pacientes que son sometidos a cirugía de bypass coronario las muestras para ACT son generalmente tomadas del circuito extracorpóreo. También pueden obtenerse muestras por venopun-

Tabla 2. Ejemplos de dispositivos POC para ACT/APTT disponibles comercialmente[3].

Dispositivos de monitoreo ACT/APTT		
Dispositivo	**Características**	**Método de detección**
Hemochron Series (International Technidyne Corp.USA)	Método de ensayo-Tubo de prueba conteniendo un magneto y cubetas de ensayo precargadas con celite/kaolín/sílica	Mecánico (1era gen) Óptico (2da gen)
HMS plus and ACT Plus (Medtronic, USA)	Ensayo de respuesta a la dosis de heparina	Óptico
iSTAT (Abbott Laboratories, USA)	Analizador multiprueba que incluye TP/RIN, ACT y APTT	Electro-químico
Cascade POC and Actalyke® series (Helena Laboratories POC, USA)	Cascade POC-Ensayo basado en partículas paramagnéticas Actalyke XL-Técnica de detección de coágulo de dos puntos	Óptico-Mecánico
GEM® PCL Plus (Instrumentation Laboratory, USA)	Dispositivo multiprueba para TP/RIN, ACT y APTT	Óptico
CoaguCheck Pro (Roche Diagnostics, USA)	Dispositivo multiprueba para TP/RIN, ACT y APTT	Óptico

Figura 2. Dispositivo POC-ACT Medtronic Plus.



Figura 3. Cartuchos "High Range" (ACT-HR) para el dispositivo Medtronic Plus.



Figura 4. Cartuchos ACT-LR para bajas concentraciones de heparina y ACT+ para elevadas concentraciones de heparina para el dispositivo GEM® Hemochron™ 100.

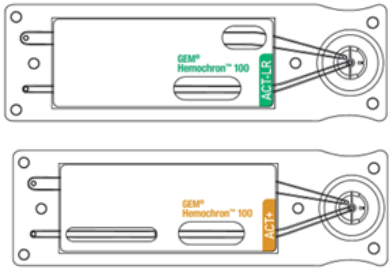


Figura 5. Superficie plantar lateral o medial del talón.



ción. Las muestras para ACT en estos escenarios no son típicamente tomadas por punción capilar.

Toma y manejo de muestras venosas

Los documentos de CLSI H21 y GP41 describen la toma y manejo de muestras de sangre venosas para pruebas de coagulación. El sitio preferido para venopunción es la fosa antecubital, pero cuando no son aceptables las venas o no están disponibles se puede utilizar las del dorso de la mano. Deben evitarse los brazos con fístulas. Deben respetarse las instrucciones del fabricante con respecto a los tubos de recolección de muestras, jeringas, etc. Las muestras venosas no anticoaguladas deben ser recolectadas en tubos plásticos con jeringas plásticas o dispositivos "butterfly". Nunca deben utilizarse tubos de vidrio para la recolección de muestras no anticoaguladas para pruebas de coagulación.

El anticoagulante recomendado para los ensayos POC-CT que utilizan muestras anticoaguladas con citrato, es el citrato de sodio 0.105 a 0.109 mmol/L, 3.13% a 3.2% (CLSI H21). Es importante asegurar que la relación sangre:anticoagulante sea 9:1 (9 partes de sangre a 1 parte de anticoagulante). El sobrellenado o subllenado de los tubos puede originar resultados erróneos de las pruebas y las muestras deben ser rechazadas. Podría ser necesaria la corrección del volumen de citrato en el tubo de recolección si el hematocrito del paciente se encuentra fuera del rango 20-55%. Las muestras venosas recolectadas deben permanecer a temperatura ambiente hasta su procesamiento. Idealmente las muestras deben ser procesadas antes de la hora de la recolección. El tiempo aceptable de retraso para su procesamiento depende del ensayo que debe ser realizado y deben seguirse las recomendaciones del fabricante. Las POC-CT para el monitoreo de heparina deben ser procesadas los antes posible desde la obtención de la muestra. Mínimos retrasos pueden ser aceptados para muestras de pacientes tratados con altas dosis de heparina.

Toma y manejo de muestras capilares.

Los dedos pueden ser seleccionados como sitios de punción capilar en adultos y niños mayores. La punción o incisión debe ser en la superficie palmar del segmento distal del dedo medio o anular. Los dedos de neonatos o niños pequeños menores de 6 meses no deben ser utilizados para toma de muestra de sangre capilar. En la Figura 5 podemos ver cuál es la zona de la superficie plantar aceptable para la toma de muestra de sangre capilar. El dedo o el talón no deben ser exprimidos por aplicación de presión excesiva y sostenida. Apretar excesivamente puede ocasionar hemólisis o la contaminación de la muestra con fluído tisular, potencialmente alterando los resultados. La toma de muestra y manejo de sangre capilar deben ser realizado siguiendo las recomendaciones del documento de CLSI GP42.

Toma de muestra arterial.

Las muestras arteriales son frecuentemente utilizadas en las salas de cirugía para POC-ACT.

Circuitos de bypass.

Las muestras para los ensayos de ACT son frecuentemente recolectadas de un circuito extracorpóreo (BPC, ECMO, hemodiálisis) antes de que la sangre tome contacto con el oxigenador o la bomba del circuito de BPC. Estos puertos de acceso deben limpiarse antes de la toma de la muestra siguiendo las recomendaciones del fabricante de la bomba.

Catéteres permanentes.

Para evitar contaminaciones de la muestras y riesgo de daño para el paciente, es importante seguir una técnica apropiada cuando debe tomarse una muestra de un catéter permanente. La vía debe limpiarse con 5-6 ml de solución salina. Se debe utilizar otras jeringas para descartar 5-6 ml de sangre antes de la toma de la muestra para procesar. Este procedimiento va a minimizar el efecto de la hemodilución (por los cristaloides) o de la heparina que se usa para limpiar la vía (documento CLSI GP41).

Desempeño de los POC-CT.

Las pruebas POC-CT deben realizarse de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Para cada dispositivo el fabricante debe establecer la performance en lo que respecta a precisión y exactitud y el rendimiento demostrado en los distintos escenarios clínicos, utilizando los operadores y tipos de muestras previstos. Deben realizarse estudios de correlación, que deben incluir comparación de los métodos POC-CT con métodos de referencia, el sesgo estimado y grado de acuerdo clínico. Los laboratorios deben realizar estudios de verificación de la precisión y exactitud declaradas por el fabricante con los operadores previstos para confirmar que el comportamiento del dispositivo es consistente con

lo declarado por el fabricante.
En general es dificultoso evaluar exactitud para los sistemas de coagulación, conduciendo a una falta de estandarización. Los fabricantes deben identificar claramente los estándares de referencia con los que se determinaron la exactitud y sesgo de los dispositivos. Deberían utilizarse métodos de referencia aceptados, si están disponibles. Los laboratorios deberían determinar la exactitud y sesgo de los nuevos métodos comparándolos con la combinación utilizada de instrumento/reactivo, antes de implementar un nuevo sistema para uso clínico. Para los ensayos con valores objetivos establecidos clínicamente (tiempos de coagulación), es esencial comparar al nuevo sistema con el sistema en uso corriente, para el manejo clínico efectivo de los pacientes.

La precisión de los POC-CT.
La precisión es un término general para la variabilidad estadística entre mediciones repetidas y que debe incluir repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad. La calidad del resultado de una prueba depende de la precisión del sistema de prueba y la precisión juega un rol muy importante en la performance global del dispositivo. Por ejemplo, el error analítico total (ETA) es estimado utilizando los componentes de precisión y sesgo (CLSI EP21). Una guía reconocida con consideraciones analíticas cuando se trabaja con sistemas con sangre entera debería ser seguida cuando se va a evaluar la precisión en los dispositivos POC-CT.
Cuando los fabricantes evalúan la precisión de los dispositivos POC-CT deberían diseñar un estudio que incluya muestras de pacientes con resultados que cubran todo el rango reportable de la prueba. En adición a materiales de control estables (líquidos o liofilizados), los fabricantes deberían testear todos los tipos de muestras (arterial, venosa y/o capilar) que están dentro de las especificaciones de uso. El estudio también debe incluir la prueba de muestras adecuadas para evaluar los extremos del rango reportable (según CLSI EP34). Una vez determinados los valores de la precisión deberían ser publicados en las instrucciones del fabricante para el uso del dispositivo. Los fabricantes también deberían proponer una metodología preferida para que los laboratorios utilicen para evaluar la precisión y poder confirmar los valores declarados por el fabricante.
Los laboratorios deben referirse al protocolo CLSI EP15 para el diseño de los estudios para la verificación de los valores de precisión declarados por el fabricante para los dispositivos POC-CT. El laboratorio puede usar controles disponibles comercialmente o materiales para verificación o material suministrado por el fabricante para la verificación de la precisión declarada por el fabricante de los dispositivos POC-CT. Dada la dificultad en producir material de verificación estable para las pruebas de coagulación, estos materiales son frecuentemente específicos para cada dispositivo o familia de dispositivos para cada fabricante. Además de los controles o materiales de verificación los laboratorios deben testear muestras de los tipos que están especificadas para su uso y con los operadores previstos para su operación.
Aunque los fabricantes y laboratorios pueden realizar robustos estudios de precisión utilizando materiales de control estables, puede introducirse una variación en la preparación porque no son sangre entera. Esta variabilidad puede reducir artificialmente la aparente precisión del ensayo. Estos especímenes pueden ser estables por sólo un período de tiempo corto (de segundos a 30 minutos). Un vial de muestra puede ser utilizado solamente para un ensayo diario, mientras

Tabla 3. Valores concentraciones objetivo de heparina, ACT y APTT por aplicación clínica.

Aplicación clínica	Objetivo Concentración de heparina (UI/ml)	Objetivo ACT (seg)	Objetivo APTT
Cirugía cardíaca	3.0-8.0	>350 a >600	No aplica
Cardiología intervencional diagnóstica	0.1-1.0	200-300	No establecido
Cardiología/radiología intervencional terapéutica	1.0-3.0	250-400	No aplica
Unidad de Cuidados Intensivos • Remoción de vaina femoral • Tratamiento con heparina	 Niveles bajos 0.3-0.7	 <180 a <250 No establecido	 Específico del sistema Específico del sistema, basado en la calibración del APTT a 0.3-0.7 UI/ml por anti-Xa
Hemodiálisis	<1.5	180-220	Específico del sistema
ECMO [6]	<1.5	180-220	Específico del sistema

se sugiere la corrida de al menos 5 test secuenciales para evaluar precisión. Pueden adicionarse especímenes de control adicionales para completar el número deseado de replicados. Si es posible, los fabricantes deben proveer instrucciones para el uso de sangre entera en los estudios de precisión.

Los laboratorios deben verificar los valores declarados por el fabricante para la precisión siguiendo el protocolo EP15 de la CLSI, largando al menos dos muestras por cinco días, con una corrida por día y con cinco replicados por corrida.

El uso previsto de muestras de sangre entera para la mayoría de los ensayos POC-CT hace que los métodos tradicionales para evaluar repetibilidad y reproducibilidad sean más complicados y desafiantes. Generalmente la sangre entera capilar tiene limitada cantidad y las muestras de sangre entera de las distintas fuentes (venosa, arterial, capilar) tienen limitada estabilidad. Se requiere desarrollar protocolos alternativos al EP15 para evaluar precisión en este tipo de ensayos POC-CT. El diseño del estudio debe incluir las variables importantes del ensayo como los operadores, variabilidad de lotes de reactivos/tiras/cartuchos con los diferentes tipos de muestras. La opción menos probable de ser influenciada por las variables preanalíticas es testear una única muestra venosa (cuando sea apropiada) con múltiples tiras/cartuchos/cubetas, con múltiples operadores y todos utilizando la misma muestra. En este protocolo, el número de replicados realizados por cada operador sea probablemente limitado por el número de dispositivos disponibles. A causa de que la muestra por su naturaleza va cambiando continuamente, no es posible el testeo secuencial, por lo tanto, todos los replicados deben ser testeados simultáneamente. Un tamaño de muestras estadísticamente relevante y justificado puede producir la información adecuada de repetibilidad y reproducibilidad.

Los requerimientos de precisión para repetibilidad y reproducibilidad deben ser establecidos por el fabricante para cada sistema y ensayo de coagulación basados en los grados de variación permitidos en los puntos de decisión clínica y los requerimientos regulatorios y de acreditación. En la guía POCT14 los valores establecidos de precisión en términos de CV% han sido propuestos basados en la literatura y en la declaración de la performance en las instrucciones de uso. Dado que estos valores pueden cambiar con el tiempo por el surgimiento de nuevos tecnologías y regulaciones, deben ser considerados como valores mínimos de aceptación.

Consideraciones especiales para precisión usando muestras de punción capilar.

Evaluar precisión en métodos POC-CT que utilizan muestras capilares es desafiante dado el número de punciones que se requiere. Testeando por duplicado en el rango normal y en el rango terapéutico produce una medida confiable de repetibilidad.

Consideraciones específicas para precisión en dispositivos POC-APTT.

Las muestras de sangre entera deben ser testeadas en el rango normal, rango terapéutico y rango supraterapéutico. En los estudios de repetibilidad con muestras de sangre entera se espera que muestren valores de CV≤8% en los estudios de los fabricantes y CV≤10% en los estudios de verificación en los laboratorios.

Consideraciones específicas para precisión en dispositivos POC-ACT.

Las muestras de sangre entera deben ser testeados en el rango normal y en el rango reportable informado por el fabricante. Los laboratorios deben evaluar la precisión en el rango normal y también realizar evaluaciones específicas para establecer los valores objetivos institucionales para cardiología intervencional o BPC. Los estudios de repetibilidad para ACT con muestras de sangre entera se espera que muestren valores de CV≤8% en los estudios de los fabricantes y CV≤10% en los estudios de verificación en los laboratorios en todos los niveles.

Sensibilidad a los factores de coagulación.

Los dispositivos POC-APTT deben ser testeados para determinar la sensibilidad a los factores II, V, VIII, X, IX, XI y XII. El objetivo del estudio es determinar el nivel del factor (%) en que el resultado del ensayo va a estar elevado por sobre el límite superior del rango normal, indicando entonces una deficiencia del factor. El documento CLSI H48 incluye un método detallado para determinar la sensibilidad a factores.

Sistemas POC para monitorear la terapia con heparina.

La heparina es el anticoagulante de elección para un amplio rango de aplicaciones clínicas. El APTT y el ACT son los dos métodos más utilizados para el mo-

nitoreo de la terapia anticoagulante con HNF. A causa de que los ensayos están diseñados para los diferentes niveles de HNF, el usuario debe seleccionar el ensayo basado en el nivel de anticoagulación que debe ser evaluado. Ambos ensayos están disponibles en el formato POC. El APTT también está disponible como ensayo realizado comúnmente en el laboratorio, pero el ACT no tiene una prueba equivalente en el laboratorio.

POC APTT.

El APTT es un indicador del efecto anticoagulante de la heparina y NO la medida de la cantidad de heparina presente en la muestra. La aplicación clínica más común de los POC-APTT es monitorear la terapia con heparina a dosis bajas o intermedias, que producen concentraciones de heparina de 0.2 a 1.0 UI/ml. Como medida de la hemostasia, el APTT también permite evaluar el estado de la coagulación si está afectada debido a coagulopatía o medicación concomitante que afecta las vías intrínseca o común de la coagulación.

Precisión y rangos objetivo de POC-APTT.

La precisión de un sistema POC-APTT debe ser evaluada por mediciones simultáneas del POCT y un método de referencia en el laboratorio. El tipo de muestra de sangre indicada para el POC-APTT (venosa, capilar) debe ser extraída y testeada al mismo tiempo que la muestra de sangre citratada sea extraída y procesada en el laboratorio. La comparación de los resultados por regresión estadística puede ser usada para evaluar precisión y sesgo. La comparación con otro equipo POC puede reemplazar la comparación con el método de laboratorio, sin embargo, tendría poco valor para evaluar la precisión dada la potencial variabilidad del sistema comparador.

Monitoreo cuantitativo de la heparina no fraccionada.

Cuando se realizan estudios de comparación de métodos de APTT POC vs APTT de laboratorio los resultados obtenidos son específicos de la combinación reactivo/instrumento utilizada en el laboratorio. El grado al cual el tipo de activador (sílica micronizada, tierra de diatomeas y ácido elágico) en el reactivo inicia la fase de contacto de la cascada de la coagulación crea valores específicos para el reactivo de APTT y la variabilidad entre los sistemas de prueba. Aún con modernos autoanalizadores automatizados de coagulación, se observan discrepancias entre los resultados obtenidos con diferentes modelos de evaluación. Por lo tanto, es esencial que los rangos de referencia y rangos terapéuticos deben ser específicos de cada lugar.

El ensayo de precisión del POC-APTT puede ser evaluado utilizando un análisis de correlación como se describe en el protocolo CLSI EP09 (el sesgo en los límites clínicos críticos no debe exceder un 10%).

Dado que la sensibilidad del APTT a la HNF es altamente variable, un laboratorio debería evaluar los rangos terapéuticos objetivo para el POC-APTT utilizado en los diferentes escenarios clínicos. Como ya sabemos el rango terapéutico de APTT corresponde a una concentración de HNF de 0.2-0.4 UI/ml medida por titulación con sulfato de protamina, lo que equivale a 0.3-0.7 UI/ml medida por un ensayo cromogénico de actividad anti-Xa. Entonces, el rango terapéutico de POC-APTT debe ser determinado basándose en cada combinación específica de reactivo/instrumento de laboratorio. Aunque generalmente no es posible definir un rango terapéutico preciso para APTT vs concentración de heparina utilizando un protocolo *in vitro* de dosis-respuesta (CLSI H47), tales estudios pueden proveer información preliminar acerca de la linealidad del sistema de APTT a la heparina, un aspecto importante de la identificación del rango terapéutico. Tales protocolos in vitro, utilizan pooles de plasma normal a los cuales de adicionan cantidades crecientes de heparina para lograr muestras en el rango terapéutico. Pueden considerarse estudios preliminares hasta que se logren obtener muestras de pacientes *ex vivo* bajo terapia con HNF, para realizar estudios confirmatorios, los cuales reflejan en forma más precisa los intervalos de referencia. Aunque históricamente se han tratado a los pacientes utilizando los rangos arbitrarios de 1.5-2.5 veces el límite superior del intervalo de referencia, lo más apropiado es fijar los rangos de APTT basados en la correlación con la actividad anti-Xa.

POC-APTT y evaluación cualitativa de la hemostasia.

Las aplicaciones de los POC-APTT han sido evaluados en un limitado número de trabajos. En estudios de pacientes no quirúrgicos tratados con terapias anticoagulantes, los resultados de los POC-APTT fueron similares a los resultados de los APTT de laboratorio en predecir la eficacia del tratamiento. También ha sido exitoso en algoritmos de transfu-

sión, para reducir el número de productos sanguíneos que recibieron los pacientes en cirugías cardíacas. Como herramienta de screening de hemostasia, ha tenido un incrementado uso en situaciones de emergencia para evaluar si los pacientes con stroke pueden recibir terapia trombolítica. El POC-APTT tiene el potencial beneficio en un screening preoperatorio de reducir el retraso del testeo. Este retraso ha llevado a la conclusión que el testeo preoperatorio no predice mejor el sangrado que evaluar el riesgo de sangrado utilizando una historia completa del paciente. En los POC-APTT para evaluar hemostasia se deben utilizar pruebas de concordancia que determinen que porcentaje de resultados son normales o anormales con respecto al método comparador. La concordancia esperada debe ser ≥90% de las muestras testeadas.

Las interferencias generales que pueden afectar a los ensayos de APTT se detallan en el documento CLSI H21 y H47. La presencia de anticoagulante lúpico puede prolongar el APTT (método dependiente). Si bien los anticoagulantes orales directos anti-IIa y en algunos casos los anti-Xa pueden prolongar el APTT, en un grado diferente para los diferentes tipos, esta determinación no es confiable para su medición.

Tiempo de coagulación activado (ACT).

El ACT es una modificación del tiempo de coagulación de Lee-White, en la cual un activador (más frecuentemente kaolín o tierra de diatomeas) es agregado a sangre entera fresca no anticoagulada para iniciar el proceso intrínseco de la coagulación. La prueba original de ACT se basó en el uso de un activador particulado con un punto final de fibrina detectado visualmente o con un simple dispositivo mecánico. A lo largo del tiempo, se han desarrollado numerosos sistemas de ACT menor interacción con el operador e incrementada diversidad en las metodologías de detección de los puntos finales.

Las muestras de pacientes individuales deberían mostrar una respuesta lineal con el incremento de heparina en sangre. Sin embargo, una falta de respuesta estandarizada a la concentración de heparina dentro de los individuos es la razón de la utilidad clínica del ACT. Una revisión de la literatura demuestra que el ACT es la herramienta preferida para el manejo clínico sobre la concentración de heparina. Los centros de atención de salud deberían seleccionar un sistema de testeo basado en sus necesidades clínicas. Debería evaluarse la relación del ACT con la concentración de heparina. Está bien establecido que no hay buena correlación de ACT con APTT o con los niveles de anti-Xa en la población. El tipo de cartucho utilizado de ACT debería coincidir con el rango de medición deseado en ese escenario clínico: Bajo, "Low range" LR-ACT o Alto, "High range" HR-ACT.

El ACT es único en que los tiempos de coagulación son derivados de muestras venosas o arteriales (no capilares) y que es utilizado exclusivamente en el monitoreo de la terapia con heparina. Los rangos terapéuticos objetivo para ACT para el monitoreo de heparina son definidos para determinar el valor umbral más bajo que logra prevenir los eventos tromboembólicos y el límite superior por el cual los pacientes pueden tener un elevado riesgo de sangrado. Aunque existen guías consenso para los valores objetivos de ACT, raramente indican el sistema de ACT utilizado para determinar todos los valores objetivo y no son universalmente aplicables a todos los ACT disponibles. Todos los dispositivos muestran una aceptable reproducibilidad, pero los intervalos de referencia y los rangos terapéuticos pueden variar considerablemente acorde a cada dispositivo POC-ACT. Por lo tanto los POC-ACT sólo deben ser implementados en los diferentes escenarios clínicos siguiendo un proceso cuidadoso de verificación a nivel local. A modo de ejemplo, en la Tabla 3 podemos ver los rangos objetivos más comúnmente reportados para cada aplicación clínica. Estos valores son basados en estudios poblacionales y pueden no ser aplicables a pacientes individuales debido al amplio rango de respuesta a la heparina entre individuos.

Precisión y rangos objetivo para POC-ACT.

El valor de la medición con un dispositivo POC-ACT del efecto anticoagulante de la heparina es la capacidad de evaluar inmediatamente el tiempo de coagulación de un paciente, en relación a un rango objetivo deseado apropiado para un escenario clínico o intervención. Tanto los fabricantes como los usuarios deben evaluar los dispositivos en el ambiente específico en que se van a utilizar considerando los rangos de referencia para la población a ser estudiada. Cuando la fuente del rango utilizado es de la literatura, tener en cuenta que sólo es válido para el sistema POC-ACT que se utilizó en ese estudio.

Monitoreo cuantitativo de la heparina no fraccionada.

Un ensayo POC-ACT puede ser diseñado para alto rango de heparina "High Range" (HR-ACT) o bajo rango de heparina "Low Range" (LR-ACT). El fabricante debe especificar el rango de tiempos de coagulación y concentraciones de heparina que pueden ser monitoreados en el inserto. El sesgo estimado debe ser establecido en los límites críticos clínicos y no debe exceder el 10% (CLSI EP09). Los laboratorios pueden diseñar estudios de precisión como está descripto en el CLSI EP09. Aunque obtener muestras con resultados en todo el rango reportable puede no ser posible, es importante que se cubran los rangos más relevantes clínicamente utilizados en los centros de salud. Los laboratorios que implementen nuevos dispositivos deberán realizar estudios de concordancia para validar los nuevos tiempos objetivos y rangos.

Aplicaciones clínicas en bajas dosis de heparina.

Los dispositivos ACT diseñados para ajustar altas dosis de heparina (cirugía cardíaca) no son apropiados para las situaciones con bajas dosis de heparina (unidades de terapia intensiva o ECMO). Los ensayos POC-ACT que tienen sensibilidad a bajas concentraciones de heparina son más apropiados para diálisis, ECMO y cuando se remueve una vaina femoral. Un método cualitativo para evaluar el grado de acuerdo entre dos mediciones o técnicas (ensayo de concordancia) es útil para evaluar los sistemas ACT utilizados para bajas dosis de heparina. Más que examinar la relación estadística entre dos sistemas utilizando regresión lineal y gráficos de sesgo, los datos deben ser analizados por evaluar el acuerdo con la clínica (que porcentaje de muestras llevan a la misma acción clínica cuando son testeados por los dos sistemas). Un fabricante puede utilizar este método de evaluación con valores de corte específicos del sistema para demostrar la exactitud clínica de un nuevo sistema para bajas dosis de heparina. La concordancia esperada es de más de 85% de muestras. Un laboratorio que implementa un nuevo sistema POC-ACT puede utilizar este método de concordancia usando el método corriente como comparador. Un valor de corte objetivo o rango puede ser desarrollado para el nuevo sistema usando la diferencia promedio observada durante el testeo uno a uno. La concordancia esperada es de más de 80% de las muestras testeadas.

Interferencias de los POC-ACT.

El ACT es influenciado por varios factores, incluyendo:

- Anemia
- Temperatura (hipotermia)
- Recuento de plaquetas
- Función plaquetaria
- Nivel de fibrinógeno
- Inhibidores de la coagulación
- Inhibición de la activación de contacto
- Drogas antifibrinolíticas

Los efectos de estos factores son dependientes del método y las interferencias pueden variar con la evolución de la tecnología.

El anticoagulante lúpico puede causar interferencias en los métodos que usan una superficie fosfolipídica para activar la coagulación.

Consideraciones sobre los intervalos de referencia para los ACT-CT.

Variabilidad de los intervalos de referencia.

Los resultados obtenidos para los sistemas POCT-CT y los de laboratorio con pacientes bajo anticoagulación y la población normal son altamente variables con una falta de estandarización y trazabilidad. Los valores de APTT varían considerablemente en los individuos en una población normal, resultando en amplios intervalos de referencia. Los intervalos de referencia también varían dependiendo del sistema de prueba dadas las diferencias entre los reactivos y los instrumentos. Los ensayos de ACT también son altamente variables dependiendo de los reactivos y tecnologías de punto final usadas por los diferentes fabricantes.

Los fabricantes deben establecer los intervalos de referencia para el dispositivo con un mínimo de 120 sujetos normales (CLSI EP28). Los laboratorios de los centros de salud deben verificar los intervalos de referencia de los fabricantes o rangos terapéuticos testeando al menos 20 muestras de la población objetivo. El límite inferior del rango normal debe ser establecido para cada dispositivo nuevo POC-CT antes de que se realicen las evaluaciones de precisión, exactitud y utilidad clínica. Cuando se implementa un nuevo sistema POC-CT los directivos del laboratorio deben considerar la necesidad de evaluar los intervalos de referencia específicos de la población.

Intervalos de referencia específicos para la edad.
Dado que no existe mucha evidencia en los POC-CT, cuando se implementa un nuevo sistema los directivos del laboratorio deberían considerar la necesidad de evaluar los intervalos de referencia específicos para la edad.
Es importante la participación en programas de control de calidad externos cuando estuvieran disponibles para monitorear e identificar tendencias y para demostrar que el dispositivo está funcionando apropiadamente.

Consideraciones de control de calidad para los POC-CT.
Se aplican los mismos conceptos y consideraciones para el control de calidad de los POC-CT que para los ensayos del laboratorio general. Un programa integral de control de calidad se necesita para la efectiva implementación de los POCT. Las guías para las recomendaciones a fabricantes y establecimientos de salud en el establecimiento de un programa de control de calidad están disponibles (CLSI EP19, EP23, POCT04 y POCT09). Los puntos esenciales de control de calidad que corresponden a los POC-CT incluyen:
- Gestión de equipamientos
- Manejo de no conformidades
- Evaluaciones

Gestión de equipamientos.
Una guía general para la selección y evaluación de dispositivos POCT es provista en el documento de la CLSI POCT09. Una guía en la selección, evaluación, mantenimiento y desmantelamiento de dispositivos POCT y equipamiento es provista para el CLSI QMS13. Sin embargo, los sistemas POCT difieren en muchos aspectos a los equipamientos del laboratorio. Los dispositivos son generalmente portátiles y pueden estar expuestos a las muestras de sangre de los pacientes que pueden portar agentes infecciosos. Deben seguirse procedimientos estándar para reducir la exposición a riesgos biológicos. La decontaminación de los dispositivos entre ensayos es importante para proteger tanto a los pacientes como al personal. Deben seguirse las instrucciones de los fabricantes, ya que algunos procesos de decontaminación pueden dañar a los dispositivos.
Los sistemas POCT pueden tener sistemas internos de control que chequean la integridad operativa del instrumento para asegurar que no ha sido dañado y que está funcionando según lo previsto. Estos controles instrumentales deben ser validados por el fabricante para asegurar que se detecten defectos en los cartuchos/tiras/cubetas o las condiciones ambientales que puedan afectar los resultados de los pacientes. En adición a los controles instrumentales internos, también están disponibles soluciones de control de calidad o cartuchos electrónicos que pueden ser usados para verificar la performance del sistema entero.
Están disponibles sistemas POC con calibración interna que usan una tira de código de barras o un chip con código que es específico de un lote de tiras/cartuchos/cubetas. La calibración debe ser verificada a través de un método de comparación con un ensayo de laboratorio. Sin embargo, los ensayos POC-APTT y POC-ACT no tienen métodos de referencia reconocidos. Si el fabricante no especifica procedimientos de verificación de calibración, debería realizarse una vez al año dentro del programa de mantenimiento del dispositivo.

Gestión de no conformidades.
El proceso de gestión de eventos no conformes se describe en el documento CLSI QMS11. El evento no conforme más común que ocurre en los POC-CT son la diferencia entre los resultados de pacientes obtenidos con POCT o el método de laboratorio.

Evaluaciones.
Los métodos usados para evaluar la performance del laboratorio están en el documento CLSI QMS24. La participación en un programa de evaluación externa provee la verificación de los resultados de laboratorio para asegurar la consistencia y calidad. La evaluación de los POC-CT es complicada por el diseño individual y la calibración de los dispositivos. La comparación entre sitios es útil en los sistemas POCT, pero como previamente discutimos, la comparación entre diferentes sistemas puede no mostrar equivalencia. Los materiales de prueba de desempeño son específicos de un dispositivo y están usualmente basados en controles comerciales asociados con el dispositivo. A causa de la inestabilidad, no se utilizan muestras de sangre entera fresca para los tests de desempeño. Los resultados de todos los participantes son combinados y analizados estadísticamente para cada muestra, tal que el desempeño del sitio individual de testeo se evalúa contra un grupo par.

Los dispositivos POC pueden fallar en los tests de desempeño por razones tales como no seguir las instrucciones del fabricante para el uso del dispositivo, no seguir las instrucciones de almacenamiento de las tiras de prueba y/o colocar en forma incorrecta la muestra en el dispositivo. Las variaciones lote a lote de las tiras de prueba debe ser monitoreada, a causa de que esto puede indicar un desvío en el proceso de fabricación. En general el participante y el fabricante deben trabajar en equipo para identificar la causa raíz de la falla tal que se tome la acción correctiva a apropiada.

Dispositivos POC para la evaluación de la función plaquetaria.

A finales de la década de 1990, se introdujo el agente antiplaquetario antitrombótico clopidogrel, un inhibidor de P2Y12. Casi al mismo tiempo, hubo un aumento en el número de nuevos métodos para medir la función plaquetaria (p. ej., PFA-100 en 1995), y esto ha continuado. Se hizo evidente que no todos los pacientes respondieron al clopidogrel de la misma manera y que algunos pacientes tenían una "resistencia" relativa a la terapia, denominada "alta reactividad plaquetaria en tratamiento". Esto llevó a que algunas publicaciones abogaran por el uso de pruebas de función plaquetaria para pacientes en tratamiento con el antiagregante plaquetario. También se sugirió el uso de pruebas de función plaquetaria en pacientes en espera de cirugía cardíaca después de suspender su terapia antiplaquetaria como forma de equilibrar el riesgo trombótico antes de la cirugía y riesgo de hemorragia perioperatoria. La Tabla 4 muestra un resumen de las pruebas de función plaquetaria con los agonistas y concentraciones, en cada caso, ventajas y desventajas. El método de laboratorio considerado "gold standard" (aunque no muy estandarizado) para evaluar la función plaquetaria es la agregometría de transmisión de luz (LTA). Otros métodos son el Multiplate (MEA), VerifyNow, PFA-100/ PFA-200 (Innovance), Plateletworks, TEG, ROTEM, Quantra, Sonoclot, T-TAS y AggreGuide A-100.

Las preguntas que surgen para los diferentes ensayos son las siguientes:

1. ¿Pueden predecir la aparición de eventos trombóticos?
2. ¿Son lo suficientemente sensibles para mostrar cuándo los efectos de la terapia plaquetaria van desapareciendo?
3. ¿Cuál es el valor de corte para separar a los respondedores de los no respondedores?
4. ¿Si se realiza un cambio en la terapia (según los resultados de estos ensayos) mejora el resultado clínico?
5. Falta de estandarización de estos ensayos.
6. Concordancia relativamente pobre en la interpretación de los resultados entre estos ensayos.

El ensayo VerifyNow P2Y12 (Figura 6) y el Multiplate (Figura 7) son los más ampliamente utilizados en la práctica clínica para evaluar la terapia antiplaquetaria, como ha sido demostrado por los ensayos clínicos publicados y los pequeños estudios de cohortes. El personal del laboratorio debe ser consciente de que la correlación entre ensayos es baja; por lo tanto, los resultados no son intercambiables. Aún quedan por resolver cuestiones de utilidad clínica y rentabilidad. También cabe señalar que, debido al ritmo circadiano de las plaquetas, el momento de la toma de muestra para las pruebas de función plaquetaria también es una variable preanalítica que afectará los resultados de cualquier prueba de función plaquetaria. Por lo tanto, el momento de estas pruebas debería estandarizarse en la medida de lo posible.

Las sociedades de cardiología europeas y americanas apoyan el uso de las pruebas de función plaquetaria para guiar la antiagregación plaquetaria cuando el paciente va a desescalar de prasugrel a clopidogrel. También apoyan el uso de pruebas de función plaquetaria antes de la cirugía cardíaca para pacientes bajo tratamiento con inhibidores de P2Y12 para guiar el momento de la cirugía. Todos los estudios que apoyan estas recomendaciones han utilizado VerifyNow o Multiplate.

El sistema INNOVANCE® PFA-200® permite una evaluación automatizada de la disfunción plaquetaria congénita, adquirida o inducida por drogas (Figura 8). Los diferentes cartuchos permiten una identificación de pacientes en riesgo de sangrado perioperatorio:

El cartucho PFA Col/EPI con colágeno y epinefrina, permite una efectiva evaluación prequirúrgica de la terapia con desmopresina.

El cartucho PFA Col/ADP con colágeno y ADP, permite diferenciar las principales disfunciones plaquetarias de la disfunción relacionada a aspirina.

El cartucho PFA P2Y, detecta el bloqueo del receptor

plaquetario P2Y12 en pacientes bajo terapia con antagonistas del receptor.

Dispositivos POC para las pruebas viscoelásticas.
En diversas situaciones de emergencia es importante obtener información detallada y urgente sobre el estado de coagulación de los pacientes. Las pruebas globales convencionales de coagulación tienen varias limitaciones, particularmente en el contexto de trauma. Los ensayos hemostáticos viscoelásticos se introdujeron en varias aplicaciones clínicas y pueden proporcionar resultados más rápidos e información más precisa sobre la deficiencia hemostática subyacente con un método POC. Estas tecnologías evolucionaron principalmente a partir de la tromboelastometría original (TEG; Haemonetics, Boston, MA) y proporcionan una evaluación visual en niños y adultos, incluyendo qué parte del proceso de coagulación se afecta, así como en la dinámica de la formación y lisis del coágulo. La tromboelastografía (TEG) fue la primera prueba viscoelástica, inventada en Alemania en 1948 por Dr. Hartert, y que evalúa la competencia hemostática de la sangre entera. La tromboelastografía fue introducida antes del APTT, que se ideó en 1953. El TEG fue no se utilizó ampliamente hasta la introducción de un modelo de hemostasia basado en células (1994) que muestra la importancia de las plaquetas y el factor tisular en la hemostasia. Hoy en día, esta prueba se ha convertido en un método imprescindible para evaluar la competencia hemostática en cirugía cardíaca, trasplante de hígado y traumatología. El TEG ha pasado por varias modificaciones, pero el concepto en el que se basó el TEG original se mantuvo hasta el analizador TEG 5000 (Haemonetics, Braintree, MA). Una nueva generación de tromboelastografía, TEG 6s (Haemonetics, Boston, MA, Figura 9), que evalúa las propiedades viscoelásticas de la sangre mediante tecnología de resonancia ha sido desarrollado recientemente. Esta metodología más nueva representa un ensayo automatizado basado en cartuchos destinado para mejorar el rendimiento y la precisión históricas del TEG.
En la Figura 10 se muestran los dispositivos POC para pruebas viscoelásticas más utilizados y en la Figura 11 los parámetros comparados de ROTEM y TEG.
En la Tabla 5 se muestran los parámetros de diferentes pruebas viscoelásticas disponibles y su valor informativo en los eventos de la formación del coágulo[8].
Durante las últimas dos décadas, el TEG 5000 (Haemonetics Corp, Braintree, MA) y el ROTEM delta (Werfen, Bedford, MA) han sido las principales tecnologías viscoelásticas. El sistema Quantra (HemoSonics, LLC, Durham, NC) es un nuevo dispositivo que evalúa las propiedades viscoelásticas de la sangre mediante ultrasonido (SEER Sonorheometry). Es un dispositivo automatizado que proporciona una gestión simplificada de las muestras y una mayor reproducibilidad de los resultados (Figura 12) [10].
Tanto protocolos de reanimación como algoritmos de transfusión han sido desarrollados para guiar la reanimación y el manejo de transfusiones y se asociaron uniformemente con una reducción de los pedidos de transfusión (Tabla 6).
El uso de algoritmos basados en pruebas viscoelásticas para guiar el control hemostático en situaciones de emergencia ahora ha llegado a varias guías internacionales para pacientes con riesgo de hemorragia.
La Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) publicó en 2018 recomendaciones para el uso de métodos viscoelásticos[11]. En este documento señalaron que los métodos viscoelásticos están ampliamente disponibles y utilizados en manejo del sangrado intraoperatorio, pero falta buena evidencia para demostrar una mejoría en la evolución clínica de los pacientes, excepto en el contexto de la cirugía cardíaca. Es necesario emprender más investigaciones en muchos ámbitos, pero especialmente para establecer algoritmos para el uso de métodos viscoelásticos y cómo se comparan con las pruebas de laboratorio convencionales y con la evolución clínica de los pacientes, ya que muchos ensayos compararon métodos viscoelásticos con el criterio del médico con respecto a la transfusión. Además, hay evidencia que muestra que los métodos viscoelásticos podrían ser un marcador insensible de fibrinólisis y es necesario más estudios para ver si tienen alguna utilidad en el contexto del uso generalizado del ácido tranexámico perioperatorio para prevenir hemorragias.

Dispositivos POC para Dímero D.
Los ensayos de tipo POC para Dímero D se utilizan en los laboratorios pequeños que necesitan métodos o resultados cuantitativos, pero no tienen instrumentos de coagulación que realizan Dímero D cuantitativo automatizado. Estos métodos POC son ventajosos en escenarios en los que se requieren resultados inmediatos con los más cortos tiempos de

Tabla 4. Métodos de función plaquetaria utilizados para el monitoreo de drogas antiplaquetarias [7].

Test de función plaquetaria	Agonistas	Detección de punto final	Ventajas	Desventajas
LTA	ADP 3-10 µM AA 0.5 mM	Transmisión de luz	Método de referencia	Preparación de muestras con pobre estandarización
Impact-R cone and plate(let) analyzer	Pretratamiento de la muestra ADP 1.36 µM AA 0.275 mM	Agregación/adhesión plaquetaria de alto cizallamiento	Sangre entera, pequeña muestra	No ampliamente disponible, sólo uso para investigación, probablemente no adecuado para monitoreo de P2Y12
Multiplate MEA	ADP 6.5 µM AA 0.5 mM TRAP 32 µM	Impedancia	Sin manipulación de muestras, cubetas descartables	Se requiere un operador entrenado, tiempo de espera de 30 minutos hasta la prueba después de tomar la muestra
VerifyNow	ADP 20 µM AA No info	Transmisión de luz	Sin manipulación de muestras, fácil de usar	Interferencia de drogas entre diferentes cartuchos de prueba. Único proveedor de tubos de muestra Greiner
PFA-100/ PFA 200 Innovance	ADP 46 µM (Cartucho)	Agregación plaquetaria de alto cizallamiento	Sin manipulación de muestras, fácil de usar	No es sensible para inhibidores P2Y12 en bajas dosis
Plateletworks	ADP 20 µM AA 0.4 µM	Recuento de plaquetas	Ensayo muy simple, pequeña muestra de sangre	No mide directamente la agregación plaquetaria, pobre correlación con otros métodos
TEG platelet mapping TEG 6	ADP 2 µM AA 1 mM No info	Recuento de plaquetas viscoelástico Resonancia viscoelástica	Ensayo en sangre entera	Tiempos relativamente largos para generar los resultados Datos clínicos limitados
Sonoclot	No info disponible	Cambios electromecánicos en propiedades viscoelásticas del coágulo	Sangre entera, prueba global	Datos clínicos limitados
ROTEM delta platelet módulo	ADP 10 µM AA 0.42 mM TRAP 36 µM	Impedancia con electrodo	Tecnología similar a MEA	Falta de datos clínicos
Quantra	Kaolin, tromboplastina, abciximab	Ultrasonido viscoelasticidad	Sistema basado en cartuchos	Falta de datos en terapia antiplaquetaria
AggreGuide A-100	ADP 10 µM	Dispersión de luz con laser	Fácil de usar	Limitada experiencia clínica
T-TAS	Colágeno tipo I	Cambios en la presión de flujo en un microchip	Resultados <10 minutos	Limitada experiencia clínica

LTA: agregación plaquetaria por transmisión de luz, MEA: agregación plaquetaria con electrodos múltiples, ADP: adenosina difosfato, AA: ácido araquidónico, TRAP: péptido activador del receptor de trombina.

Figura 6. Equipo Multiplate para evaluar función plaquetaria.



Figura 7. Equipo Multiplate para evaluar función plaquetaria.



Figura 8. Dispositivo PFA-200 para evaluar función plaquetaria.



Figura 9. El dispositivo POC TEG 6S



Figura 10. Dispositivos **A.** TEG 5000. **B.** ROTEM Delta. **C.** TEG 6S. **D.** ROTEM Sigma.

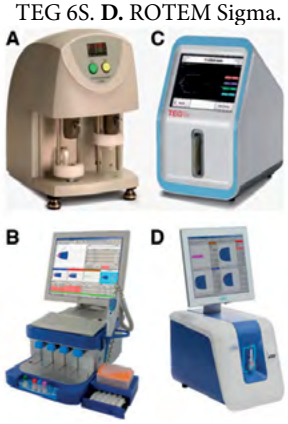
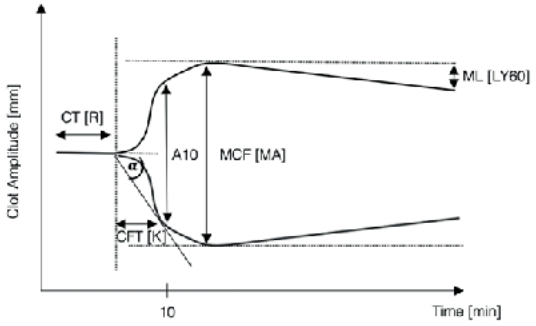


Figura 11. Parámetros de ROTEM y TEG.



CT: tiempo de coagulación y R: tiempo de reacción; CFT: tiempo de formación del coágulo y K: cinética; Ángulo α: es la medida de la velocidad de formación del coágulo; MCF. Firmeza máxima del coágulo y MA: amplitud máxima; ML: máxima lisis y LY60: lisis 60, muestran la actividad de lisis del coágulo. La LY60 es la medida del porcentaje de disminución de la amplitud 60 minutos luego de alcanzar el máximo.

respuesta o "turnaround time" (TAT) posibles. Estos analizadores POC tienen requerimientos de controles de calidad diferentes que para los ensayos de los laboratorios centrales; por ejemplo, algunos sistemas tienen controles "electrónicos" además de otros controles líquidos y deben seguirse estrictamente las instrucciones del fabricante para el control de calidad.

Varios ensayos de tipo POC para Dímero D están disponibles. Estos ensayos son típicamente realizados con muestras de sangre entera o plasma dependiendo del ensayo. El número de estudios clínicos documentando la performance de estos métodos es relativamente bajo y en varios de esos estudios, la sensibilidad para exclusión de TEV fue <97% y el VPN fue cercano o <97%, dependiendo del método y el valor de corte. Son pocos los métodos POC para Dímero D validados para exclusión de TEV. Se pueden utilizar los métodos de Dímero D para la evaluación de casos sospechosos de TEV, junto con el cálculo previo de scores de probabilidad clínica, si se dispone de un valor de corte específico del método para esta finalidad. Los valores de corte no son universales, por lo que los datos específicos para cada método con respecto al valor predictivo negativo (VPN) y la sensibilidad (S) deben estar disponibles. La guía CLSI H59-A recomienda un VPN ≥98% (límite inferior de IC ≥95%) y una sensibilidad de ≥97% (límite inferior de IC ≥90%) para una probabilidad previa a la prueba no alta de TEV (Tabla 7).

Para los métodos de Dímero D que están autorizados/aprobados por la FDA para la exclusión de TEV, el prospecto incluye el valor de corte y este valor debe incluirse en el informe. No es factible para la mayoría de los laboratorios realizar una validación clínica de un valor de corte de Dímero D para su uso en la evaluación del TEV (es decir, exclusión o ayuda en el diagnóstico), incluída la validación por separado del límite para trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Si un laboratorio o grupo de laboratorios determina un punto de corte, la guía CLSI H59-A recomienda la correlación con estudios de imagen y seguimiento después de tres meses de un mínimo de 200 casos, para establecer el umbral de exclusión de TEV[12].

El College of American Pathologists (CAP) y el Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) recomiendan que las unidades no se pueden convertir de aquellas indicadas en el prospecto. Si se convierten las unidades, el laboratorio debe verificar la conversión de las unidades en los informes de los pacientes para los valores del paciente, los valores de corte e intervalos de referencia con cambios de reactivos, instrumento y al menos una vez al año en la ausencia de un cambio, con registros retenidos[13].

El tipo de unidad (p. ej., FEU o D-DU) y la unidad de magnitud (p. ej., ng/mL) reportadas con los resultados del paciente deben ser las mismas unidades que se generan directamente mediante el método del Dímero D (siguiendo el prospecto del producto del fabricante); o si se reportan unidades diferentes, el laboratorio verifica la conversión correcta de las unidades por lo menos anualmente.

El valor de corte y el límite superior del intervalo de referencia no siempre son idénticos. la parte superior el límite del intervalo de referencia puede usarse para evaluar la coagulación intravascular diseminada (DIC), mientras que el valor de corte se utiliza para la evaluación de TEV. El valor de corte y/o el intervalo de referencia deben comunicarse en unidades idénticas a los resultados del paciente,

Tabla 5. Principales parámetros de diferentes pruebas viscoelásticas y su valor informativo en los principales eventos de la formación del coágulo[8].

	ROTEM	TEG 5000	ClotPro	Interpretación
Iniciación del coágulo	CT	R	CT	Tiempo para la formación del coágulo. Valores cortos representan un estado hipercoagulable. Valores prolongados se presentan en hipocoagulabilidad o presencia de agentes anticoagulantes.
	INTEM CT	Kaolin	IN test CT	Similar al APTT; evalúa activación de la vía intrínseca.
	EXTEM CT	ACT	Ex test CT	Similar al TP; evalúa activación de la vía extrínseca.
Cinética del coágulo	CFT	K	CFT	Mide la contribución del fibrinógeno a la firmeza del coágulo.
	Ángulo α	Ángulo α	Ángulo α	La cinética de formación y entrecruzamiento de la fibrina.
	FIBTEM	-	FIB test	Contribución del FIB a la estabilidad del coágulo bloqueando la actividad plaquetaria con citocalasina D; sensible a la lisis.
Propagación del coágulo	EXTEM MCF	MA (rTEG)	Ex test MCF	Refleja la firmeza del coágulo y la contribución de las plaquetas y el fibrinógeno.
Estabilidad del coágulo	ML	-	-	Todos los índices de lisis muestran hiperfibrinolisis por incrementada lisis del coágulo.
	LI 30 o 60	LY 30 o 60	CLI 30 o 60	
	APTEM	-	AP test	
			TPA test	
Inhibidores de FXa	-	-	RVV	Prueba cualitativa/semicuantitativa para inhibidores de FXa.
Dabigatrán	-	-	ECA test	Prueba cualitativa/semicuantitativa para dabigatrán.

incluido el tipo de unidad (FEU o D-DU) y la unidad de magnitud (p. ej., ng/mL).

Si una prueba de Dímero D no es suficientemente sensible para excluir tromboembolismo venoso, el laboratorio debe informar a los médicos que la prueba no debe utilizarse para este fin.

En un estudio realizado con cinco dispositivos POC para Dímero D y un método de referencia de laboratorio, los autores han demostrado que en la generación actual de POC para Dímero D, los dispositivos han evolucionado lo suficiente como para descartar adecuadamente el TEV. (Tabla 8). Sin embargo, es necesario mejorar aún más el rendimiento de algunos de los dispositivos para permitir la medición utilizando sangre entera capilar (Tabla 9). Esto es particularmente importante si se va a utilizar en entornos donde la punción venosa no está disponible, como por ejemplo en consultorios ambulatorios o en residencias de ancianos[14].

Dispositivos POC para anticoagulantes orales directos. Con la introducción de los anticoagulantes orales directos (DOACs), se alcanzó un hito para varias entidades patológicas con mejores resultados generales, pero al mismo tiempo se plantean nuevos desafíos de diagnóstico para la situación de emergencia. Dada la baja tolerancia a la isquemia del tejido cerebral, un factor decisivo en el tratamiento agudo del accidente cerebrovascular isquémico es reabrir el vaso cerrado tan rápido sea posible, para salvar el tejido menos perfundido, pero aún vital. En vista de las nuevas estrategias de anticoagulación con DOAC, la disponibilidad de agentes antídotos específicos y el marco de tiempo limitado, una evaluación de la coagulación global POC al paciente es de particular importancia para el neurólogo en el departamento de emergencias. El especialista debe seleccionar al grupo de pacientes tratados con DOAC en quienes la terapia trombolítica intravenosa pueda realizarse sin un aumento significativo en complicaciones[15].

En uno de los primeros estudios, se evaluó una tarjeta de prueba de monitoreo directo de trombina en un dispositivo Cascade Abrazo POC (Laboratorios Helena, Beaumont, Texas, Estados Unidos). El ensayo mide el tiempo de coagulación con Ecarina (ECT) y originalmente fue diseñado para monitorear la actividad anti-trombínica de la bivalirudina en pacientes sometidos a intervención coronaria mediante catéter. Este estudio representa la primera evaluación clínica de un ensayo POC específico de DOAC y este POC-ECT puede ser adecuado para determinar con precisión las concentraciones plasmáticas de dabigatrán en muestras de sangre. Las pruebas POC pueden ayudar a adaptar el tratamiento de tales cuestiones complicadas en emergencia o cuando el "gold standard" de las pruebas de diagnóstico para los efectos de los DOACs no está disponible a su debido tiempo. Además, tener disponible una prueba POC con un alto valor predictivo negativo para dabigatrán puede evitar un uso inadecuado y costoso del antagonista disponible idarucizumab[15].

No sorprende que entre los diversos parámetros

Figura 12. Procedimiento para la corrida de un ensayo en el Quantra.



De izquierda a derecha: se inserta el cartucho en el analizador, se carga el tubo tapa celeste con sangre entera citratada en el cartucho, se verifica el número de identificación de la muestra/paciente antes del testeo y luego se presiona el botón de inicio en el analizador.

Tabla 6. Ejemplo de algoritmo basado en pruebas viscoelásticas.

	ROTEM	TEG 5000	Opciones de tratamiento
Fibrinógeno	Si FIBTEM CA5 <10 mm (Si FIBTEM CA5 <9 mm)[a]	Si FF TEG MA <20 mm	Considerar aporte de fibrinógeno
Plaquetas	Si (EXTEM CA5)-(FIBTEM CA5) <30 mm	Si (rTEG MA – FF TEG MA) <45 mm	Considerar aporte de pool de plaquetas
Plasma	Si EXTEM CA5 ≥40 mm y EXTEM CT >80 seg	Si rTEG MA ≥65 mm y rTEG ACT >120 seg	Considerar aporte de unidades adicionales de plasma
Ácido tranexámico	Si EXTEM LI 30 <85%	Si rTEG LY30 >10%	Considerar aporte de 1 g de ácido tranexámico

Valores propuestos para ROTEM y TEG derivados del estudio clínico iTACTIC. aRecomendación de Hagemo y col[9].

Tabla 7. Características recomendadas del ensayo de Dímero D para el testeo de pacientes con probabilidad baja o intermedia de TEV[12].

VPN	≥98%
El límite inferior del 95% IC del VPN	≥95%
Sensibilidad	≥97%
El límite inferior del 95% IC de la sensibilidad	≥90%

Tabla 8. Parámetros del desempeño de cinco dispositivos POC para Dímero D comparados con un sistema automatizado de laboratorio para exclusión de TEV[14].

Dispositivo	Sensibilidad %	IC 95% %	Especificidad %	IC 95% %	VPN %	IC 95% %
Exdia TRF Plus	96.5	86.8-99.4	58.6	53.9-63.1	99.3	97.0-99.9
AFIAS-1	93.0	82.2-97.7	73.8	69.4-77.7	98.8	96.8-99.6
Standard F200	98.2	89.4-99.9	62.1	57.5-66.6	99.6	97.7-100.0
LumiraDX	100.0	92.1-100.0	47.3	42.7-52.1	100.0	98.0-100.0
Hipro AFS/1	96.5	86.8-99.4	58.8	54.1-63.4	99.3	97.0-99.9
STA R Max	98.2	89.4-99.9	59.9	55.2-64.4	99.6	97.7-100.0

Tabla 9. Resultados del estudio de comparación de muestras de sangre entera capilar vs sangre venosa en cinco dispositivos POC para Dímero D[14].

Dispositivo %	Correlación (r de Pearson)	Concordancia
Exdia TRF Plus	0.71 (0.54–0.83)	90.1
AFIAS-1	0.94 (0.90–0.97)	89.8
Standard F200	0.69 (0.54–0.80)	87.1
LumiraDX	0.88 (0.80–0.93)	93.6
Hipro AFS/1	0.11 (−0.15–0.36)	71.4

producidos mediante pruebas viscoelásticas las más específicas para detectar los efectos de los DOACs son los representativos de la generación de trombina y posterior cambio de las propiedades físicas de la sangre desde la fase líquida a la fase gel. Estos parámetros son ACT, el tiempo R en TEG y el CT en INTEM/EXTEM. Una vez que la trombina convierte el fibrinógeno en una red de fibrina estabilizada por el factor XIII e integrado con plaquetas, las pruebas viscoelásticas ofrecen diferentes parámetros (MA y MCF), relacionados con la firmeza del coágulo, que tiene menos que ver con los efectos farmacológicos de los DOACs[16].

Existen numerosas investigaciones en curso de nuevos dispositivos POC para DOACs o dispositivos ya existentes para el monitoreo de los AVK, que incorporan la función de descartar la presencia de los anticoagulantes orales directos apixabán, rivaroxabán o edoxabán, como por ejemplo los dispositivos Micro INR de Iline.

Futuro de los POC-CT.

Se encuentran en investigación y desarrollo numerosos dispositivos POC para coagulación entre los que se destaca un sistema muy ambicioso que pretende poder realizar en un solo ensayo microfluídico un test de generación de trombina (TGT) y un test de generación de plasmina (TGP) en un procesador EnzyPad, para tener una completa evaluación de la hemostasia del paciente.

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Werfen por concepto de conferencias en las que ha participado.

Bibliografía

1. Wool GD. Benefits and Pitfalls of Point-of-Care Coagulation Testing for Anticoagulation Management: An ACLPS Critical Review. Am J Clin Pathol. 2019 Jan 1;151(1):1-17.
2. CLSI. Point-of-Care Coagulation Testing and Anticoagulation Monitoring, 2nd ed. CLSI guideline POCT14. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
3. Jigar Panchal H, Kent NJ, Knox AJS Harris LF. Microfluidics in Haemostasis: A Review. Molecules 2020; 25: 833.
4. Lee JM, Park EY, Kim KM, Won JC, Jung TK, Lee SK. Comparison of activated clotting times measured using the Hemochron Jr. Signature and Medtronic ACT Plus during cardiopulmonary bypass with acute normovolemic haemodilution. J Int Med Res. 2018 Feb;46(2):873-882.
5. Dirkmann, D., Nagy, E., Britten, M.W. et al. Point-of-care measurement of activated clotting time for cardiac surgery as measured by the Hemochron signature elite and the Abbott i-STAT: agreement, concordance, and clinical reliability. BMC Anesthesiol 19, 174 (2019).
6. Helms J, Frere C, Thiele T, Tanaka KA, Neal MD, Steiner ME, Connors JM, Levy JH. Anticoagulation in adult patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: guidance from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost. 2023 Feb;21(2):373-396.
7. Davidson S. Monitoring of Antiplatelet Therapy. Hemostasis and Thrombosis. Methods and Protocols. Favaloro EJ, Gosselin RC 2023, p 381-402. Second Edition. Methods in Molecular Biology 2663. Springer Protocols. Humana Press. New York, U.S.A.
8. Caspers M, Holle JF, Limper U, Fröhlich M, Bouillon B. Global Coagulation Testing in Acute Care Medicine: Back to Bedside? Hamostaseologie. 2022 Dec;42(6):400-408.
9. Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. Crit Care 2015;19:97.
10. Volod O, Runge A. Measurement of Blood Viscoelasticity Using Thromboelastography. Hemostasis and Thrombosis. Methods and Protocols. Favaloro EJ, Gosselin RC 2023, p 709-724. Second Edition. Methods in Molecular Biology 2663. Springer Protocols. Humana Press. New York, U.S.A.
11. Thomas W, Samama CM, Greinacher A, Hunt BJ; Subcommittee on Perioperative and Critical Care. The utility of viscoelastic methods in the prevention and treatment of bleeding and hospital-associated venous thromboembolism in perioperative care: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018 Nov;16(11):2336-2340.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease; Approved Guideline. CLSI document H59-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA;2011.
13. Point-of-Care-Testing Checklist. CAP Accreditation Program. College of American Pathologists. 325 Waukegan Road Northfield, IL 60093-2750. 08.24.2023.
14. Heerink JS, Oudega R, Gemen E, Hopstaken R, Koffijberg H, Kusters R. Are the latest point-of-care D-dimer devices ready for use in general practice? A prospective clinical evaluation of five test systems with a capillary blood feature for suspected venous thromboembolism. Thromb Res. 2023 Dec;232:113-122.
15. Härtig F, Birschmann I, Peter A, Ebner M, Spencer C, Gramlich M, Richter H, Kuhn J, Lehmann R, Blumenstock G, Zuern CS, Ziemann U, Poli S. Specific Point-of-Care Testing of Coagulation in Patients Treated with Dabigatran. Thromb Haemost. 2021 Jun;121(6):782-791.
16. Iapichino GE, Bianchi P, Ranucci M, Baryshnikova E. Point-of-Care Coagulation Tests Monitoring of Direct Oral Anticoagulants and Their Reversal Therapy: State of the Art. Semin Thromb Hemost. 2017 Jun;43(4):423-432.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Gene panels for thrombocytopenia, bleeding and thrombotic disorders: what to expect and when to test.

Christine Van Laer, Kathleen Freson.

Center for Molecular and Vascular Biology, Department of Cardiovascular Sciences, KULeuven, Leuven, Belgium.

Kathleen.freson@kuleuven.be

PROS Y CONTRAS DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS EN TROMBOCITOPENIA HEREDITARIAN / VII ISTH EDUCATIONAL COURSE

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:281-288
Octubre 2024

Palabras claves: secuenciación de próxima generación, trombocitopenia, sangrado, trombosis.

Keywords: next generation sequencing, thrombocytopenia, bleeding, thrombosis.

Abstract

Gene panels have been developed and applied to diagnose patients with inherited platelet, bleeding and thrombotic disorders in the past decade in parallel with imperative gene and variant curation efforts to ensure their clinical validity. Next Generation Sequencing technology used for such gene panels has made the detection of genetic variants underlying these disorders possible much quicker while earlier it could take years. Though panels efficiently detect variants in almost half of the patients, nearly 50% of these have been classified as variants of unknown significance or VUS and can't be used for clinical management or counseling. This is still the most encountered disadvantage of using a gene panel for clinical diagnostics. We will here review the main findings using a panel test for each of these three hemostatic conditions separately, as the reason for testing and outcome are different, especially when considering the relevance of this test to improve the precision of the practice of medicine at the individual level versus to inform public health strategies at population level. We will provide examples for these views. To conclude, a gene panel test can provide a clinically relevant and even an unexpected diagnosis for patients, but rigorous standards should be applied to design a panel and when assigning variants pathogenicity. Future research should address which patients mostly benefit from applying gene panels and how it will change their clinical management.

Introduction to gene panel use for clinical diagnostics

Gene panels comprise sets of genes that have been convened for DNA testing, enabling simultaneous sequencing of all genes proven to cause a particular disorder or phenotype. These genes are named diagnostic-grade genes or TIER1 genes. TIER1 genes involved in disorders associated with platelet defects, bleeding and thrombosis have been selected and curated by the Scientific and Standardization Committee (SSC) for Genomics in Thrombosis and Hemostasis (GinTH) from the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) (Figure 1)[(1)]. This gene list received yearly updates after its first version that was published in 2019, and the most up-do-date version can be downloaded from the link provided in figure 1. More recently, additional more detailed gene-disease curation work has been

undertaken by Clinical Genome Resource (ClinGen) Hemostasis/Thrombosis Gene Curation Expert Panel[2]. Their semiquantitative scoring system used an evidence-based approach to classify gene-disease relationships based on the strength of supportive evidence (definite, strong, moderate and limited). The SSC TIER1 gene list was used for this curation work, but three genes involved in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) have also been added[2]. Our Leuven Thrombosis-Hemostasis (LeuvenHT) gene panel is based on the SSC TIER1 gene list but expands it with an additional panel for unexplained bleeding (Figure 1)[3]. The latter panel involves genes related to HHT, Ehlers Danlos syndrome (only those forms that are associated with a clear bleeding phenotype) and brain small vessel disease. Under the forthcoming review section related to the panel for bleeding disorders, the choice of creating this additional gene panel will be explained.

Different next generation sequencing approaches can be used for multi gene screening, with for each method advantages and disadvantages[4]. For targeted panel sequencing, data will only be generated for the selected TIER1 genes included in the panel. Indeed, during sample preparation for sequencing, patient's DNA from those genes is enriched through hybridization probe capture or PCR amplification while DNA from other parts of the patient's genome is not tested. Virtual TIER1 gene panels can be applied to data from whole exome sequencing (WES) or whole genome sequencing (WGS), while sequencing data are also generated for all other genes. This allows additional analyses when new TIER1 genes have been selected. WGS in contrast to WES also allows the screening of non-coding DNA regions but the actual implementation of WGS for clinical diagnostics is still limited due to its higher cost, especially related to the data storage (~5 versus 90 GB for WES and WGS, respectively). Targeted sequencing and WES have been applied by diverse groups for platelet (including thrombocytopenia) and bleeding disorders and this has been reviewed extensively elsewhere[5-7]. Remarkably, the implementation of gene panel screening for inherited venous thrombosis is very limited as recently discussed[8]. Venous thrombosis has extensively been studied using several large Genome Wide Association Studies (GWAS) to detect underlying common DNA variation as risk for thrombosis, but rare (more penetrant) variants are typically not covered by these genotyping technologies. The use of a gene panel for inherited thrombotic disorders will be the topic of the last section in this review.

In addition to gene curation, gene panels used for clinical diagnostics also follow the stringent criteria associated with variant curation. Correct pathogenicity scoring of variants is of course essential for diagnosis and patient counseling. Typically, a multidisciplinary team (MDT) comprising of clinicians, geneticists, hemostasis laboratory experts, and

Figure 1. Overview of the diagnostic-grade genes selected for the three gene subpanels of the Leuven Thrombosis-Hemostasis (Leuven TH) genetic test: platelet disorders including genes for thrombocytopenia (red), bleeding and thrombosis gene panel with (anti)coagulation genes and the genes selected for unexplained bleeding.

Panel name	Diagnostic-grade (TIER1) genes
Platelet defects gene panel* *Including genes for thrombocytopenia*	ABCC4, ABCG5, ABCG8, ACTB, ACTN1, ANKRD26, ANO6, AP3B1, AP3D1, ARPC1B, BLOC1S3, BLOC1S5, BLOC1S6, CDC42, CYCS, DIAPH1, DTNBP1, ERG, ETV6, FERMT3, FLI1, FLNA, FYB1, GATA1, GFI1B, GNE, GP1BA, GP1BB, GP6, GP9, HOXA11, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, IKZF5, ITGA2B, ITGB3, KDSR, LYST, MECOM, MPIG6B, MPL, MYH9, NBEA, NBEAL2, P2RY12, PLA2G4A, PLAU, PTGS1, RASGRP2, RAP1B, RBM8A, RNU4ATAC, RUNX1, SLFN14, SRC, STIM1, STXBP2, TBXA2R, TBXAS1, THPO, TPM4, TUBB1, VIPAS39, VPS33B, VWF, WAS
Bleeding and Thrombosis gene panel* (anti)Coagulation genes	ADAMTS13, F12, F10, F11, F13A1, F13B, F2, F5, F7, F8, F9, FGA, FGB, FGG, GGCX, HRG, KLKB1, KNG1, LMAN1, MCFD2, PIGA, PLG, PROC, PROS1, SERPINC1, SERPIND1, SERPINE1, SERPINF2, THBD, VKORC1, VWF
Unexplained bleeding gene panel**	ACVRL1, CHST14, COL1A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL5A1, COL5A2, ENG, GDF2, SMAD4

*ISTH gene panels (Version 2024): www.isth.org/general/custom.asp?page=GinTh_GeneLists)

**Leuven gene panel for unexplained bleeding

bioinformaticians discuss the variants detected in the panel test in relation to the clinical and laboratory phenotypes present in the patient[6]. They follow the guidelines for variant classification as developed by the American College of Medical Genetics[9]. Pathogenic and likely pathogenic variants are reported in clinical genetic reports to inform clinicians and patients that these are disease-causing. However, for variants of uncertain significance (VUS), there is not enough evidence available to define these as likely pathogenic or likely benign and they can't be used for clinical practice. ClinGen aims to develop gene-specific variant classification rules as already done for the Glanzmann thrombastenia genes ITGA2B/ITGB3[10]. This effect will be continued for all TIER1 genes related to platelet, bleeding and thrombotic disorders with the aim to improve the quality of variants reported in the Clin Var variant database (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/). The SSC-GinTH has developed an open-access and easy to use variant capture tool named 'GoldVariants' for regular bulk data transfer to ClinVar. This tool was developed for researchers and diagnostic labs that don't transfer their variants to ClinVar themselves as this can be a cumbersome process[11]. Sharing variants with the community will improve re-classification of VUS[3,11].

The following review sections align with the topics of presentations given at the XVI Argentine Congress on Haemostasis and Thrombosis - VII Educational Course of the ISTH, Buenos Aires 2024.

Pros and cons of genetic testing for hereditary thrombocytopenia

The platelet defects gene panel (Figure 1) can be used to screen patients with hereditary thrombocytopenia as it contains all known TIER1 genes that cause a defect in platelet formation. The largest international study ThromboGenomics (2016-2019) has used targeted sequencing to diagnose 335 unrelated thrombocytopenia patients and detected at least 1 variant (including VUS) in 47.8% of all patients[12]. This was a research study that also reported VUS to the referral labs, allowing them to perform further research for these variants. The top 3 genes with the highest number of variants were *MYH9, ACTN1* and *GP1BB*. Interestingly, 29 patients were submitted as having "immune thrombocytopenia (ITP) refractory to treatment" while in 7 of these patients, likely pathogenic variants were reported in genes known to cause hereditary thrombocytopenia *(ANKRD26, ETV6, ITGA2B, TUBB1)*. For this reason, we now screen children where the diagnosis of ITP versus hereditary thrombocytopenia is not obvious. In 30 patients of the ThromboGenomics thrombocytopenia cohort study, variants were detected in *ANKRD26, ETV6,* and *RUNX1* leading to counseling and follow-up due to having an increased risk of hematological malignancies. Such incidental findings have opened an important ethical debate[13,14]. It is advisable to inform patients about the presence of genes associated with malignancies in a gene panel to allow the possibility of an opt-out choice.

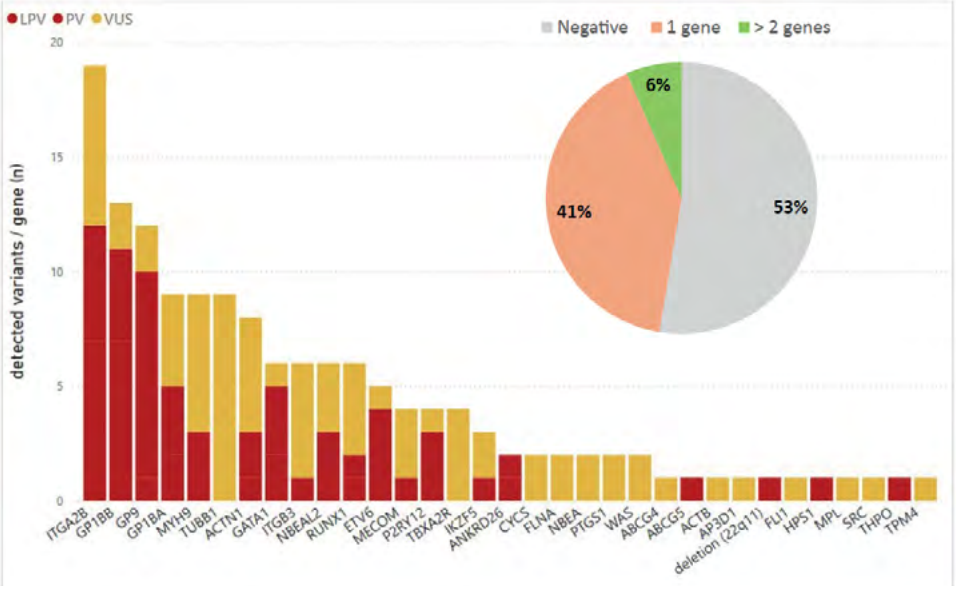
After the submission of Belgian patients to the ThromboGenomics research study, our center developed the LeuvenTH test using whole exome sequencing based on the subpanels shown in Figure 1[3]. The LeuvenTH test has been initiated in January 2019 as a clinical diagnostic test after the implementation of stringent laboratory accreditation standards that were not present in the ThromboGenomics study. An interim analysis was performed after 3 years for 160 patients with a suspected platelet defect (function and count disorders)[3]. We now here report updated results for 365 patients that were screened with the platelet defects subpanel. The diagnostic rate reached 47.4% with 149 patients that carry a single variant, and 24 patients have variants in more than 2 genes (6% with polygenic inheritance) (Figure 2). These numbers include VUS that were only included in the report if they strongly match with the phenotype and we expect that they are the cause of the disease, allowing further research studies to proof pathogenicity. We detected variants in 26 different genes related to hereditary thrombocytopenia (Figure 2). In addition, a 22q11 deletion (covering GP1BB) was noticed (Figure 2). Such large heterogeneity indicates that single gene analyses using Sanger sequencing would not be an affordable and time-efficient alternative for screening patients with hereditary thrombocytopenia. Therapeutic options to treat bleeding associated with some forms of thrombocytopenia are limited and include the administration of desmopressin, platelet transfusions, and antifibrinolytics but the result of a genetic test does not have an influence on this treatment. Still, genetic testing can result in the following benefits: (I.) family counseling, (II.) early stem cell

transplantation for *WAS* and *MPL* defects (but not *THPO*), (III.) follow-up for leukemic evolution in case of pathogenic variants in *RUNX1, ETV6, ANKRD26* and for the more recently discovered *ERG*[15], (IV.) diverse between ITP and hereditary thrombocytopenia and (V.) gain knowledge about the possible appearance of other clinical symptoms such as for *MYH9* (kidney failure and deafness), *DIAPH1* (deafness), *KDSR* (dermatological problems, myelofibrosis), *GATA1* (anemia), *NBEAL2* (immune defects and myelofibrosis), and *SRC* (immune defects and myelofibrosis). In addition, knowledge of the presence of variants in *TUBB1, CYCS* and *ACTN1* typically point towards very benign forms of thrombocytopenia without evidence of (severe) bleeding symptoms. Extensive genetic testing also allows to make an unexpected and more complete diagnosis. For example, the presence of a pathogenic *RUNX1* variant (p.Glu5ValfsTer5) in a patient diagnosed with bleeding and storage pool disease but having a borderline low normal platelet count of 161 x 10^9/L (reference range 150-450 x10^9/L). Though variants in *RUNX1* mostly result in mild thrombocytopenia, it is known that some variants are associated with relatively normal counts while patients mostly present with reduced ATP secretion[16]. Another example of an unexpected diagnosis is the presence of variants in 2 TIER1 genes that both influence the platelet phenotype. We detected a heterozygous pathogenic *GP1BB* variant (p.Leu16Pro) and a VUS in *TUBB1* (p.Gly109Glu) resulting in mild thrombocytopenia with the presence of very large platelets and more severe bleeding symptoms than typically expected for heterozygous Bernard Soulier syndrome. Therefore, for all these reasons, extensive genetic testing for hereditary thrombocytopenia can be considered of clinical importance. Of note, *VWF* is present on both the platelet defect and (anti) coagulation subpanels as *VWF* is a candidate gene for patients with Von Willebrand's disease (VWD) type 2B. We also detected several VWF variants in patients with a potential platelet defect (only having prolonged PFA100 closure times) as explanation of their bleeding phenotype or as a potential modifier of their bleeding severity in addition to another variant in a separate gene. The clinical relevance of such modifier effects is not clear at this moment as this should be studied in larger cohorts.

Diagnosis of rare genetic variants associated with bleeding disorders: when to think about sequencing?

This section will focus on patients with bleeding but without evidence of having a platelet defect (as these are screened with a different subpanel, see previous section). For these patients, some have evidence of a coagulation defect while others have normal coagulation and platelet functions. They are tested using the (anti)coagulation and unexplained gene panels, respectively (Figure 1) and are next discussed separately. Patients with bleeding symptoms and evidence of

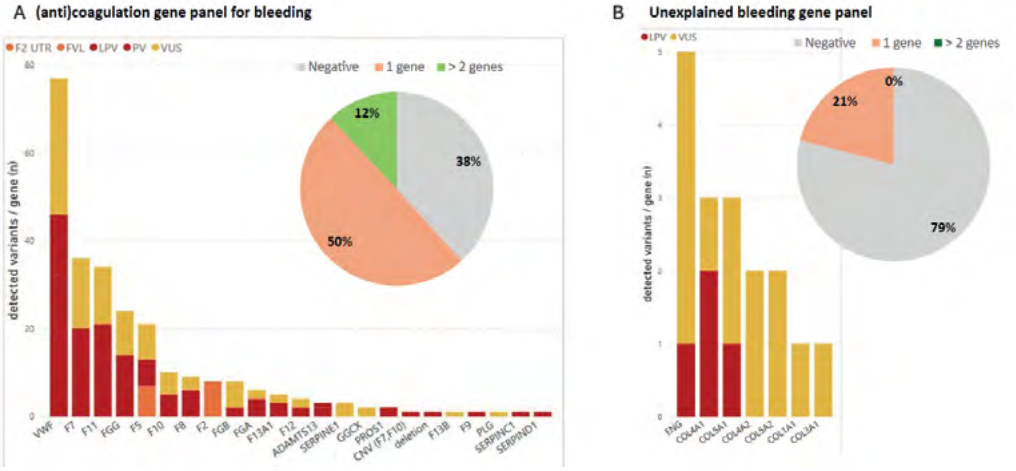
Figure 2. Variants detected in the indicated genes present on the platelet defects subpanel. PV, pathogenic; LPV, likely pathogenic; VUS, variant of unknown significance. The insert shows the diagnostic rates of the panel for all patients with the detection of a single variant or variants in 2 genes and more versus a negative test.



coagulation defect detected with one or more of the routine hemostasis assays (PT, aPTT, thrombin time, any of the individual coagulation factors, fibrinogen, VWF) are tested for the (anti)coagulation gene panel. Figure 3A reports the main findings for this gene panel after testing 339 unrelated patients. A diagnostic rate of 62% was obtained with 151 patients that carry a single variant, and 42 patients have variants in more than 2 genes (12% with polygenic inheritance). This diagnostic yield is in the upper limit with what is currently observed for panel tests in other clinical disciplines, with high diagnostic yields in dermatology (60%) and ophthalmology (42%) while low yields have been found for gastrointestinal diseases and pulmonary diseases (10% detection yield for both)[17]. This is probably because our hemostasis assays are highly efficient to detect coagulation defects, which are next confirmed by genetic screening. The top 5 affected genes are *VWF, F7, F11, FGG* and *F5* (Figure 3A). Most variants are heterozygous resulting in VWD types 1 and 2 but also in heterozygous defects for *F7, F11* and *F5* to correspond to 50% reductions in the levels for these coagulation factors. It is not clear if such defects can fully explain the bleeding phenotype in the patients as mild reductions in these factors are not expected to result in bleeding. A recent study has evaluated the potential effect on having a bleeding tendency when carrying a heterozygous pathogenic variant in a TIER1 gene for coagulation defects using the UK-Biobank population cohort[18]. Interestingly, female carriers the *F9* p.Arg449Trp variant have a significantly higher bleeding score. Similar observations for other coagulation genes could not be observed in this cohort probably because it is so difficult to define 'bleeding' in this cohort using the available clinical information. In our analysis, it has been noted that 12% of all patients carry variants in more than one gene. This is the double of the polygenic inheritance observed for the platelet defects gene panel and it can be hypothesized that such combined defects of gene defects regulating the same pathway can result in bleeding. Most of the polygenic defects were not predicted based on the available hemostasis assays as testing for all factors is typically not done. We mostly have tested for the 2nd defect after knowing the genetic result as citrate plasma is stored from each patient that undergoes gene panel screening[3]. Polygenic inheritance for genes coding different coagulation factors was also observed in the ThromboGenomics study[12]. Further studies in larger cohorts are needed to support to study the effect of polygenic inheritance for bleeding. We are currently studying for how many patients the VWD diagnosis made based on functional lab assays and clinical investigations, changed after performing the genetic test (unpublished data). To conclude, genetic testing mostly confirms the coagulation defects that have been observed using a hemostasis assay, but polygenic inheritance is probably missed. At this moment, it is not known for how many patients the genetic test has changed their lab-based diagnosis and if this has changed clinical management. Genetic screening is however not really expected to change the clinical management. As genetic defects in F7 and F11 are quite common and one parent is a known carrier of a pathogenic variant in these genes, it might be good to check the other parent for variants in case of a child wish. We have also reported variants in thrombosis risk genes such as the F5Leiden and F2-G20210A (UTR) variants and variants in *SERPINC1* and *PROS1* (Figure 3A). These are clinically relevant variants and preliminary data show that these variants can protect against having a bleeding phenotype (unpublished data). It is important to state that for boys with low FVIII or FIX levels, our lab still perform single F8 or F9 gene analysis, respectively, and not the (anti)coagulation gene panel for diagnosis of Hemophilia A or B. Inversions (including the common *F8* intron 22 inversion) cannot be detected with the gene panel. A gene panel is only performed for female patients with low FVIII or FIX levels.

The ThromboGenomics study has shown that only 3.2% of the patients with unexplained bleeding defined as having normal coagulation and platelet parameters carry variants in the genes that regulate these pathways[12]. The LeuvenHT test was expanded with an additional subpanel for unexplained bleeding as explained above (Figure 1). We obtained diagnostic rate of 21% for 94 unrelated patients and no patients have variants in more than a single gene (Figure 3B). As expected, these patients have symptoms present in Ehlers Danlos syndrome (hypermobility and hyperlaxity), have been diagnosed with HHT or present with brain hemorrhage in relation to their gene defect. The cohort for this panel is still limited and conclusions cannot be drawn at this moment.

Figure 3. Variants detected in the indicated genes present on A. the (anti)coagulation subpanel for bleeding and B. the unexplained bleeding subpanel. PV, pathogenic; LPV, likely pathogenic; VUS, variant of unknown significance; FVL, F5Leiden variant; F2UTR, F2-G20210A variant. The inserts show the diagnostic rates of the panel for all patients with the detection of a single variant or variants in 2 genes and more versus a negative test.



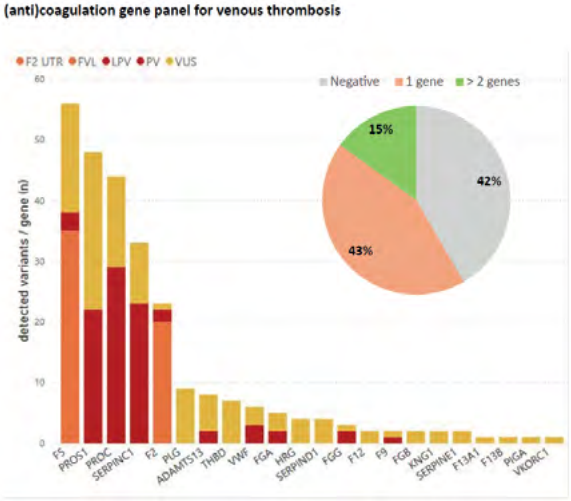
Impact of new sequencing tools on the diagnosis and understanding of thrombotic disorders

Venous thromboembolism (VTE) is a common condition and extensive thrombophilia testing (including genetic testing for the presence of F5Leiden and F2-G20210A variants) is not recommended[19]. Still genetics plays a major contribution to VTE risk[20]. Therefore, stringent inclusion criteria were used to include patients with VTE for screening with the (anti)coagulation gene panel. As earlier specified[3], patients were only screened in case of a strong family history of thrombosis or onset of VTE before the age of 30 y. Figure 4 reports the main findings for the (anti)coagulation gene panel for thrombosis after testing 341 unrelated patients. A diagnostic rate of 58% was obtained with 142 patients that carry a single variant, and 52 patients have variants in more than 2 genes (15% with polygenic inheritance). As expected, most variants have been detected in *F5, PROS1, PROC, F2* and *SERPINC1* and this analysis included the presence of F5Leiden and F2-G20210A variants (Figure 4). Polygenic inheritance was observed in 15% of the patients, not totally unexpected for a multifactorial condition as thrombosis. Intriguingly, though F5Leiden and F2-G20210A have been screened in numerous genetic studies related to DVT, only very recently it was shown that double heterozygous F5Leiden/F2-G20210A carriers have an increased thrombosis risk compared to single carriers[21]. In addition to such a combination, other combinations of double heterozygous carriers with variants in PROS1, PROC or SERPINC1 and with the F5Leiden or F2-G20210A variant have been detected in several patients of our cohort. Also, double heterozygous carriers with variants in PROS1, PROC and SERPINC1 have been detected. Another important observation is the conventional laboratory tests for antithrombin, protein C and protein S activity and antigen levels have missed several diagnoses. We have found variants in PROS1, PROC and SERPINC1 while their corresponding laboratory tests were normal and on the other hand, have detected no variant while the test showed reduced levels. A retrospective analysis of the genetic test data for all VTE patients is currently ongoing to illustrate the incidence of polygenic inheritance, show the lack of correlation between laboratory tests and genetics and describe some unique more penetrant variants than can't be detected by conventional tests (unpublished data). A prospective study will be required to show if a gene panel test for thrombosis can influence clinical management.

Discussion

This overview has focused on the use of next generation sequencing for clinical diagnostics of inherited platelet, bleeding and thrombotic disorders. In general, the diagnostic rates obtained for the subpanels for thrombocytopenia, bleeding due to coagulation defects and inherited thrombosis are very satisfactory. The unexplained bleeding subpanel is far from optimal but genes for this clinical condition are not

Figure 4. Variants detected in the indicated genes present on the (anti)coagulation subpanel for thrombosis. PV, pathogenic; LPV, likely pathogenic; VUS, variant of unknown significance; FVL, F5Leiden variant; F2UTR, F2-G20210A variant. The insert shows the diagnostic rates of the panel for all patients with the detection of a single variant or variants in 2 genes and more versus a negative test.



yet discovered. Unexplained bleeding has recently been renamed to bleeding disorder of unknown cause or BDUC (22). Its clear that these patients with often an obvious bleeding phenotype must require more scientific attention as we don't have a functional assay to test the cause of their phenotype, and genetic panels don't deliver a diagnosis because we don't know what genes are causing BDUC. In addition to WES and WGS for gene panels, these technologies have also been applied for gene discovery. This has been reviewed elsewhere and is outside the topic of this review (23). Several of BDUC patients have undergone WGS but genes could not yet be discovered, probably because the bleeding phenotype is too heterogenous, while gene discovery for hereditary thrombocytopenia was very successful (23,24). From a clinical point of view, genetic testing for hereditary thrombocytopenia is useful as it adds information relevant for clinical management and counseling. This is less obvious at this moment for bleeding due to coagulation defects and inherited thrombosis. Retrospective studies are ongoing to see which patients mainly benefit from the test. In addition, prospective studies are needed to evaluate if extensive gene testing for these conditions has an impact on clinical management or therapy.

Conflict of interest: The authors have no conflict

Acknowledgments: KF is supported by NIH project R01 Hl161365, KULeuven BOF grant C14/23/121, FWO grant G072921N and a research grant from Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi).

Bibliografía

1. Megy K, Downes K, Simeoni I, Bury L, Morales J, Mapeta R, Bellissimo DB, Bray PF, Goodeve AC, Gresele P, Lambert M, Reitsma P, Ouwehand WH, Freson K; Subcommittee on Genomics in Thrombosis and HemostasisCurated disease-causing genes for bleeding, thrombotic, and platelet disorders: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2019 Aug;17(8):1253-1260.
2. Ross JE, Mohan S, Zhang J, Sullivan MJ, Bury L, Lee K, Futchi I, Frantz A, McDougal D, Perez Botero J, Cattaneo M, Cooper N, Downes K, Gresele P, Keenan C, Lee AI, Megy K, Morange PE, Morgan NV, Schulze H, Zimowski K, Freson K, Lambert MP. Evaluating the clinical validity of genes related to hemostasis and thrombosis using the Clinical Genome Resource gene curation framework. J Thromb Haemost. 2024 Mar;22(3):645-665.
3. Van Laer C, Jacquemin M, Baert S, Labarque V, Thys C, Vanassche T, Van Geet C, Verhamme P, Willekens K, Corveleyn A, Peerlinck K, Freson K. Clinical application of multigene panel testing for bleeding, thrombotic, and platelet disorders: a 3-year Belgian experience. J Thromb Haemost. 2023 Apr;21(4):887-895.
4. Ver Donck F, Downes K, Freson K. Strengths and limitations of high-throughput sequencing for the diagnosis of inherited bleeding and platelet disorders. J Thromb Haemost. 2020 Aug;18(8):1839-1845
5. Lentaigne C, Freson K, Laffan MA, Turro E, Ouwehand WH; BRIDGE-BPD Consortium and the ThromboGenomics Consortium. Inherited platelet disorders: toward DNA-based diagnosis. Blood. 2016 Jun 9;127(23):2814-23.
6. Freson K, Turro E. High-throughput sequencing approaches for diagnosing hereditary bleeding and platelet disorders. J Thromb Haemost. 2017 Jul;15(7):1262-1272.
7. Heremans J, Freson K. High-throughput sequencing for diagnosing platelet disorders: lessons learned from exploring the causes of bleeding disorders. Int J Lab Hematol. 2018 May;40 Suppl 1:89-96.

8. Trégouët DA, Morange PE. Next-generation sequencing strategies in venous thromboembolism: in whom and for what purpose? J Thromb Haemost. 2024 Jul;22(7):1826-1834.

9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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 May;17(5):405-24.

10. Ross JE, Zhang BM, Lee K, Mohan S, Branchford BR, Bray P, Dugan SN, Freson K, Heller PG, Kahr WHA, Lambert MP, Luchtman-Jones L, Luo M, Perez Botero J, Rondina MT, Ryan G, Westbury S, Bergmeier W, Di Paola J. Specifications of the variant curation guidelines for ITGA2B/ITGB3: ClinGen Platelet Disorder Variant Curation Panel. Blood Adv. 2021 Jan 26;5(2):414-431.

11. Megy K, Downes K, Morel-Kopp MC, Bastida JM, Brooks S, Bury L, Leinoe E, Gomez K, Morgan NV, Othman M, Ouwehand WH, Perez Botero J, Rivera J, Schulze H, Trégouët DA, Freson K. GoldVariants, a resource for sharing rare genetic variants detected in bleeding, thrombotic, and platelet disorders: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Genomics in Thrombosis and Hemostasis. J Thromb Haemost. 2021 Oct;19(10):2612-2617.

12. Downes K, Megy K, Duarte D, Vries M, Gebhart J, Hofer S, Shamardina O, Deevi SVV, Stephens J, Mapeta R, Tuna S, Al Hasso N, Besser MW, Cooper N, Daugherty L, Gleadall N, Greene D, Haimel M, Martin H, Papadia S, Revel-Vilk S, Sivapalaratnam S, Symington E, Thomas W, Thys C, Tolios A, Penkett CJ; NIHR BioResource; Ouwehand WH, Abbs S, Laffan MA, Turro E, Simeoni I, Mumford AD, Henskens YMC, Pabinger I, Gomez K, Freson K. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. Blood. 2019 Dec 5;134(23):2082-2091.

13. Greinacher A, Eekels JJM. Diagnosis of hereditary platelet disorders in the era of next-generation sequencing: "primum non nocere". J Thromb Haemost. 2019 Mar;17(3):551-554.

14. Downes K, Borry P, Ericson K, Gomez K, Greinacher A, Lambert M, Leinoe E, Noris P, Van Geet C, Freson K; Subcommittee on Genomics in Thrombosis, Hemostasis.Clinical management, ethics and informed consent related to multi-gene panel-based high throughput sequencing testing for platelet disorders: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2020 Oct;18(10):2751-2758.

15. Zerella JR, Homan CC, Arts P, Lin X, Spinelli SJ, Venugopal P, Babic M, Brautigan P, Truong L, Arriola-Martinez LA, Moore S, Hollins R, Parker W, Nguyen H, Kassahn KS, Branford S, Feurstein SK, Larcher L, Sicre de Fontbrune F, Demirdas S, de Munnik S, Poirel HA, Brichard B, Mansour S, Gordon K, Network EVR, Wlodarski MW, Koppayi AL, Dobbins S, Mutsaers PGNJ, Nichols KE, Oak N, DeMille D, Mao R, Crawford A, McCarrier J, Basel D, Flores-Daboub J, Drazer MW, Phillips K, Poplawski N, Birdsey GM, Pirri D, Ostergaard P, Simons A, Godley LA, Ross DM, Hiwase DK, Soulier J, Brown AL, Carmichael CL, Scott HS, Hahn CN. Germline ERG haploinsufficiency defines a new syndrome with cytopenia and hematological malignancy predisposition. Blood. 2024 Jul 11:blood.2024024607.

16. Stockley J, Morgan NV, Bem D, Lowe GC, Lordkipanidzé M, Dawood B, Simpson MA, Macfarlane K, Horner K, Leo VC, Talks K, Motwani J, Wilde JT, Collins PW, Makris M, Watson SP, Daly ME; UK Genotyping and Phenotyping of Platelets Study Group. Enrichment of FLI1 and RUNX1 mutations in families with excessive bleeding and platelet dense granule secretion defects. Blood. 2013 Dec 12;122(25):4090-3.

17. Hartman P, Beckman K, Silverstein K, Yohe S, Schomaker M, Henzler C, Onsongo G, Lam HC, Munro S, Daniel J, Billstein B, Deshpande A, Hauge A, Mroz P, Lee W, Holle J, Wiens K, Karnuth K, Kemmer T, Leary M, Michel S, Pohlman L, Thayanithy V, Nelson A, Bower M, Thyagarajan B. Next generation sequencing for clinical diagnostics: Five year experience of an academic laboratory. Mol Genet Metab Rep. 2019 Mar 1;19:100464.

18. Stefanucci L, Collins J, Sims MC, Barrio-Hernandez I, Sun L, Burren OS, Perfetto L, Bender I, Callahan TJ, Fleming K, Guerrero JA, Hermjakob H, Martin MJ, Stephenson J, Paneerselvam K, Petrovski S, Porras P, Robinson PN, Wang Q, Watkins X, Frontini M, Laskowski RA, Beltrao P, Di Angelantonio E, Gomez K, Laffan M, Ouwehand WH, Mumford AD, Freson K, Carss K, Downes K, Gleadall N, Megy K, Bruford E, Vuckovic D. The effects of pathogenic and likely pathogenic variants for inherited hemostasis disorders in 140 214 UK Biobank participants. Blood. 2023 Dec 14;142(24):2055-2068.

19. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, Lang E, Moll S, Myers T, Bhatt M, Chai-Adisaksopha C, Colunga-Lozano LE, Karam SG, Zhang Y, Wiercioch W, Schünemann HJ, Iorio A. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. Blood Adv. 2023 Nov 28;7(22):7101-7138.

20. Han J, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR.Genomic science of risk prediction for venous thromboembolic disease: convenient clarification or compounding complexity. J Thromb Haemost. 2023 Dec;21(12):3292-3303

21. Ryu J, Rämö JT, Jurgens SJ, Niiranen T, Sanna-Cherchi S, Bauer KA, Haj A, Choi SH, Palotie A, Daly M, Ellinor PT, Bendapudi PK. Thrombosis risk in single- and double-heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A in FinnGen and the UK Biobank. Blood. 2024 Jun 6;143(23):2425-2432

22. Baker RI, Choi P, Curry N, Gebhart J, Gomez K, Henskens Y, Heubel-Moenen F, James P, Kadir RA, Kouides P, Lavin M, Lordkipanidze M, Lowe G, Mumford A, Mutch N, Nagler M, Othman M, Pabinger I, Sidonio R, Thomas W, O'Donnell JS; ISTH SSC Von Willebrand Factor, Platelet Physiology, and Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis. Standardization of definition and management for bleeding disorder of unknown cause: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2024 Jul;22(7):2059-2070.

23. Ver Donck F, Labarque V, Freson K. Hemostatic phenotypes and genetic disorders. Res Pract Thromb Haemost. 2021 Dec 16;5(8):e12637

24. Turro E, Astle WJ, Megy K, Gräf S, Greene D, Shamardina O, Allen HL, Sanchis-Juan A, Frontini M, Thys C, Stephens J, Mapeta R, Burren OS, Downes K, Haimel M, Tuna S, Deevi SVV, Aitman TJ, Bennett DL, Calleja P, Carss K, Caulfield MJ, Chinnery PF, Dixon PH, Gale DP, James R, Koziell A, Laffan MA, Levine AP, Maher ER, Markus HS, Morales J, Morrell NW, Mumford AD, Ormondroyd E, Rankin S, Rendon A, Richardson S, Roberts I, Roy NBA, Saleem MA, Smith KGC, Stark H, Tan RYY, Themistocleous AC, Thrasher AJ, Watkins H, Webster AR, Wilkins MR, Williamson C, Whitworth J, Humphray S, Bentley DR; NIHR BioResource for the 100,000 Genomes Project; Kingston N, Walker N, Bradley JR, Ashford S, Penkett CJ, Freson K, Stirrups KE, Raymond FL, Ouwehand WH. Whole-genome sequencing of patients with rare diseases in a national health system.Nature. 2020 Jul;583(7814):96-102.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Mecanismos de la función anticoagulante de la proteína S más allá de cofactor de la proteína C activada

Mechanisms of the anticoagulant function of protein S beyond the cofactor of activated protein C

Eleonora Beatriz Rossi.

Laboratorio de Salud Pública. Sistema Provincial de Salud. Tucumán; Argentina.

rossieleonorab@yahoo.com.ar

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN I - TROMBOFILIA I

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 289-295
Octubre 2024

Palabras claves: Proteína S, acción anticoagulante, cofactor sinérgico.

Keywords: Protein S, anticoagulant activity, synergistic cofactor.

La Proteína S (PS) es una glicoproteína vitamina K dependiente de 73 kDa que circula en el plasma en una concentración de 300 a 350 nM. Fue descubierta en 1977 en Seatle EEUU por lo que se la denominó Proteína S[1]. Es una proteína multi funcional que interviene en varios procesos fisiológicos como regulación de la hemostasia, proliferación celular, apoptosis, inflamación, ateroesclerosis y vasculogénesis.

El gen que codifica su síntesis se encuentra ubicado en el cromosoma 3 compuesto por 15 exones y 14 intrones. Su estructura molecular está formada por el dominio amino terminal GLA, la Región Sensible a Trombina (TSR), 4 dominios simil Factor de Crecimiento Epidermal (EGF)-like y una región simil Globulina Unidora de la Hormona Sexual (SHBG)-like la cual está compuesta por dos dominios tipo Laminina G (LG) (Figura 1). La mayoría de los dominios intervienen en la interacción de la PS en el desempeño de sus múltiples funciones. Dentro de las capacidades anticoagulantes de la PS, un rol muy importante es la de unirse a las membranas fosfolipídicas, proceso que realiza mediante el dominio GLA, la región TSR estabiliza la estructura del dominio GLA y favorece su capacidad de unirse al calcio aumentando la afinidad de la PS a las membranas cargadas negativamente[2].

Este inhibidor fisiológico de la coagulación es sintetizado principalmente por las células endoteliales, hepatocitos y megacariocitos, el 2,5% de la PS plasmática se encuentra almacenada en los gránulos alfa plaquetarios. El 60% circula unida a un componente del complemento C4 Binding Protein (C4BP) y el 40% restante como PS libre.

Mecanismos anticoagulantes de la proteína S

La PS es un anticoagulante fisiológico que previene la formación del coágulo. La acción inhibitoria la realiza ya sea mediante la acción de cofactor enzimático de otros inhibidores fisiológicos, o a través de su acción directa sobre los factores pro coagulantes o sus formas activas.

Acción de la PS como cofactor enzimático

La PS como cofactor de la Proteína C Activada (PCA)

La función anticoagulante de la PS más ampliamente estudiada es la de cofactor de la PCA.

La Proteína C (PC), es un inhibidor fisiológico de la

coagulación, circula como zimógeno y es activado por trombina en la superficie de las células endoteliales en presencia de Trombomodulina (TM) y del Receptor Endotelial de la PC (EPCR), como consecuencia la PCA cliva a los factores Va y VIIIa, dos cofactores importantes de los complejos protrombinasa y tenasa intrínseca. La inactivación del FVa se produce mediante clivaje proteolítico, un primer corte rápido en Arg 506 seguido de uno lento en Arg 306. La presencia de PS acelera modestamente el primer clivaje (1 a 5 veces) pero muy significativamente (20 a 30 veces) la proteólisis en Arg 306. El mecanismo preciso de la acción potenciadora de la PS no está completamente aclarado, pero la PS aumenta la afinidad de la PC por las superficies fosfolipídicas con carga negativa, proceso que se potencia más de 14 veces si además de PS se encuentra el FVa[4]. La acción potenciadora de la PS sobre la PCA sobre la inhibición del FVIIIa es más modesta (1,5 veces) que la producida sobre el FVa, sin embargo, este proceso se acelera aproximadamente 11 veces en presencia conjunta de PS y del FV como pro cofactor[5].

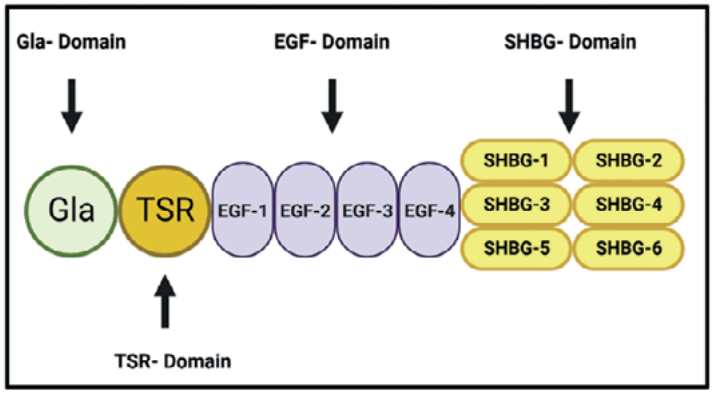
La PS como cofactor del Inhibidor del Factor Tisular (TFPI)

En el año 2006 estudios realizados por Hackeng y colaboradores[6] y confirmado posteriormente por otros investigadores[7-11] demostraron que la PS actúa regulando la vía extrínseca de la coagulación, principalmente actuando como cofactor del Inhibidor del Factor Tisular Alfa (TFPIα)[12].

El TFPI es un inhibidor de proteasas encargado de regular la activación de la coagulación inducida por el Factor Tisular (TF). Se une al FXa y posteriormente al complejo TF-FVIIa formando un complejo cuaternario FXa-TFPI-FVIIa-TF inactivo, impidiendo que TF-FVIIa active a los factores IX y X inhibiendo la producción de trombina. Así mismo el TFPI puede unirse al FXa y realizar una inhibición directa del mismo y en estos procesos la PS actúa como potenciador del TFPIα.

Este inhibidor fisiológico se sintetiza principalmente en las células endoteliales, el gen que codifica su síntesis se encuentra en el cromosoma 2 del genoma humano, su concentración plasmática aproximada es de 1,4 a 2,5 nmol/L. El splicing alternativo del RNAm resulta en dos isoformas alfa y beta. La isoforma β se localiza principalmente unida al endotelio, mientras que la α es la circulante y también se encuentra empaquetada en los gránulos plaquetarios de donde es liberada por la estimulación plaquetaria. El TFPIα representa sólo el 10 al 20% del total, en su estructura presenta 3 dominios tipo Kunitz y una región básica carboxi terminal. Figura N° 2. Mediante el Kunitz 1 se une e inhibe al TF-FVIIa, por el Kunitz 2 se une e inhibe al FXa, y se necesita al Kunitz 3, lugar por donde interacciona con la PS, para ser estimulado por la misma en su actividad anticoagulante. La PS actúa como cofactor

Figura 1. Esquema adaptado de Alshehri y col[3]. Modelo esquemático de la PS. En el extremo N terminal el dominino Gla (11 residuos Gla), interactúa con los iones calcio permitiendo la interacción de alta afinidad con las membranas fosfolipídicas de cargas negativas. La región TSR contiene dos sitios de clivajes sensibles a trombina y uno sensible al FXa. Los cuatro dominios EGF son importantes para su actividad de cofactor de la PS, seguidos de la región SHBG, esta parte de la PS contiene los sitios de unión para el C4BP, TFPIα, y los receptores de TAM. También es importante para la actividad sinérgica de la PS junto con el FV como cofactor de la PCA en la regulación del FVIIIa y el complejo Tenasa[3].



tanto del TFPIα endotelial como el liberado por la estimulación plaquetaria. En el TFPIβ el dominio 3 y el extremo básico carboxi terminal son reemplazados por una secuencia Glicosylfosfatidil inositol que le permite, mediante una unión covalente, el anclaje del TFPIβ al endotelio, lugar en donde ejerce su acción, no requiere de cofactores para alcanzar su función anticoagulante.

Individuos con deficiencia cuantitativa de PS presentan niveles plasmáticos reducidos TFPIα, indicando una asociación e interacción de alta afinidad entre ambas proteínas en circulación[14].

La PS actúa como cofactor del TFPI en dos instancias: 1- La PS potencia al TFPIα en la inhibición del complejo TF-FVIIa-FXa. 2- La PS, junto con el FV, principalmente el FV-corto, potencia al TFPI en la inhibición del FXa sobre la superficie de las membranas cargadas negativamente.

1. En primera medida el dominio tipo Kunitz 2 del TFPI se une directamente al sitio activo del FXa, en este proceso la PS interacciona con el Kunitz 3 del TFPI favoreciendo la formación del complejo TFPI-FXa el cual posteriormente se une al complejo TF-FVIIa formando el complejo cuaternario TFPI-FXa-TF-FVIIa[15].
2. La PS no es el único cofactor del TFPI. El factor V manifiesta propiedades coagulantes y anticoagulantes. En su forma de FV activado (FVa), participa en el complejo protrombinasa potenciando aproximadamente 5 veces la acción del FXa en la activación de protrombina a Trombina. Por otra parte, el FV en su forma de pro cofactor presenta características anticoagulantes, fomentando junto con la PS a la PCA en la inactivación del FVIIIa.

Se postula que existe una interacción plasmática entre el FV y el TFPIα, ya que pacientes deficitarios de FV presentan niveles equivalentes de TFPIα en circulación, la unión plasmática directa del FV-TFPI disminuiría la depuración del inhibidor, se observa una correlación clínica dado que la deficiencia de FV exhibe manifestaciones de sangrado leves[16].

Diferencias en el empalme (splicing) alternativo del FV resultan en isoformas de distinto peso molecular, las de bajo peso molecular se denominan FV-corto y representa aproximadamente el 1% del total del FV circulante. En individuos que manifiestan inconvenientes de sangrado en las patologías del Trastorno de Sangrado del Este de Tejas ó en el FV Ámsterdam presentan una sobre expresión del el FV-corto[17,18].

En la inhibición del FXa por el TFPIα, el FV no actúa solo, la PS y el FV actúan como cofactores sinérgicos potenciando aproximadamente 12 veces el proceso de inhibición, la función del FV como cofactor sinérgico depende completamente de la interacción de la PS con el TFPIα[19].

El FV corto presenta constitutivamente expuesta la región acídica la cual se une al TFPIα con alta afinidad, esto se traslada en un incremento de aproximadamente 10 veces de los niveles plasmáticos de TFPIα, favoreciendo las manifestaciones de sangrado. Se sugiere que el FV-corto actuaría como transporte del TFPIα, regulando su concentración plasmática y vida media, reduciendo su filtración renal [13]. El FV-corto es la forma de FV más eficiente, junto con la PS en su acción como cofactor sinérgico del TFPIα ya que se postula que potenciaría la acción del TFPI más de 100 veces. Figura Nro 3

Considerando que el TFPIα y el FV/FV-corto circulan como un complejo, es probable que el principal

Figura 2. Esquema adaptado de Dahlbäck[13]. El TFPI presenta tres dominios tipo Kunitz y una cola carboxi terminal con residuos con cargas positivas. Mediante el Kunitz 1 inhibe al FVIIa, por el Kunitz 2 inhibe al FXa, mientras que mediante el Kunitz 3 se une a la región SHBG-simil de la PS. El extremo carboxi terminal se une al FV-corto

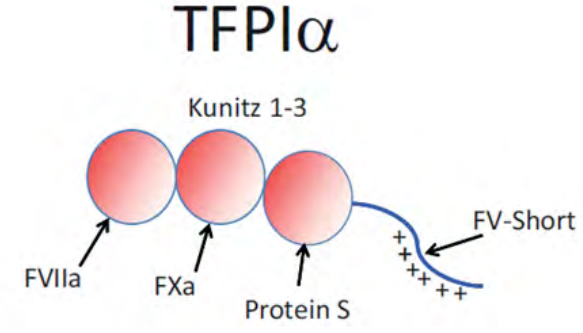
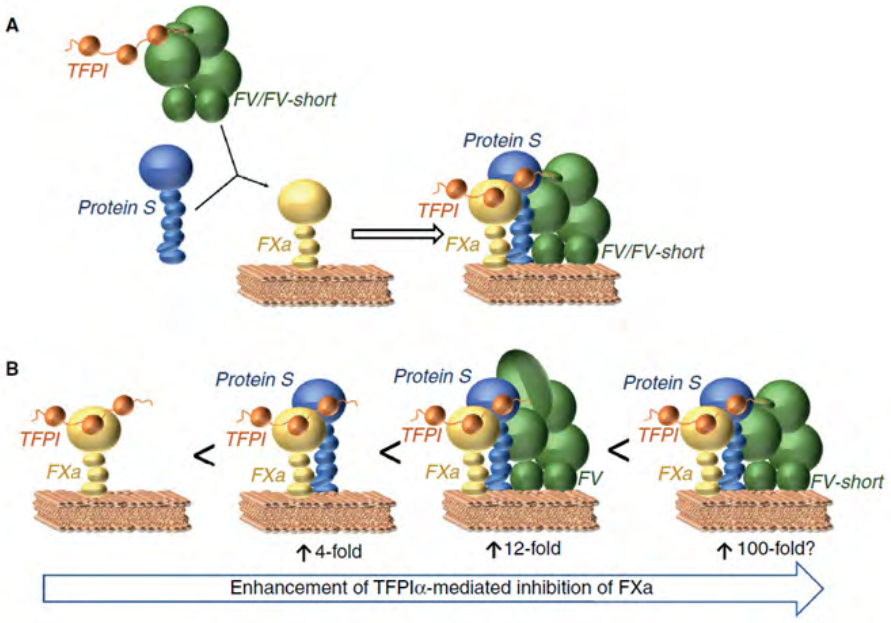


Figura 3. Esquema adaptado de Gierula[20] Mecanismos moleculares involucrados en la función de cofactor de la PS en la inhibición directa del TFPI al FXa.
A- Estudios indicaron que la función de la PS como cofactor del TFPI es acercarlo a las membranas fosfolipídicas con cargas negativas, donde aumenta la unión e inhibición del TFPIα al FXa. Recientemente se demostró que el TFPI circula como un complejo con el FV y FV-corto, y que la PS junto con el FV ó FV-corto funciona como un cofactor sinérgico en la inhibición del FXa. **B-** La presencia de la PS aumenta 4 veces la inhibición del TFPIα al FXa, mientras que PS junto con FV favorece este proceso 12 veces. Se sugirió que el FV-corto junto con la PS funciona como un cofactor sinérgico mucho más eficiente, con una potenciación que se incrementa en más de 100 veces.



efecto del FV y posiblemente del FV-corto como cofactores sinérgicos, sea el de favorecer el encuentro para la formación del complejo inicial TFPIα-FXa.
La Proteína S y FV/FV-corto actuarían como cofactores sinérgicos incrementando la afinidad de la interacción del TFPIα- FXa mediante la ubicación en la membrana fosfolipídica del TFPIα cercano al FXa.

Acción directa de la PS sobre los factores pro coagulante o sus formas activas
Se demostró que la PS presenta la capacidad de inhibir directamente la actividad de protrombinasa y tenasa intrínseca sin la participación de la PCA ni del TFPI. En la inhibición de la protrombinasa la PS interacciona directamente con el FXa y FVa[21], mientras que a nivel de la tenasa intrínseca la interacción es con el FIXa y FVIIIa[22]. Esta capacidad de inhibición directa no se ve afectada por la unión de PS con C4BP, ya que el complejo PS-C4BP presenta al menos la misma capacidad inhibitoria que la PS libre[23].
Plautz y colaboradores describieron un rol adicional de la PS, ya que describieron que la PS puede unirse directamente e inhibir al Factor IXa, con una Kd de 40 mM independientemente de la presencia del FVIII[24]. El FIX es un zimógemo presente en el plasma en una concentración de 70 a 90 nM. En presencia del FVIII el FIX es activado a FIXa y desencadena la activación de FX a FXa, elemento crucial en la vía intrínseca de la coagulación. Chattopadhyay[22] y col demostraron que la PS inhibe el complejo tenasa intrínseco (complejo FIXa-FVIIIa) mediante la inhibición del FIXa en presencia o ausencia del FVIII.
Peraraminelli y colaboradores demostraron que la PS también favorece al TFPIα en la inhibición de la generación del FIXa dependiente del FXa reduciendo la Ki de 16,7 a 1 nmol/L llevando a la concentración fisiológica del TFPIα en circulación[25].
En la inhibición directa a la protrombinasa, los residuos Gla de la PS interaccionan con la FVa y la región TSR con el FXa, mientras que la inhibición directa de la tenasa intrínseca la PS interfiere en el ensamblaje del complejo.
La Figura N° 4 esquematiza las diferentes funciones

anticoagulantes de la PS.

La deficiencia de PS puede ser hereditaria, causada por mutaciones en el gen PROS1, o adquirida. Se caracteriza por una reducción marcada de los niveles plasmáticos de la concentración y/o función PS y se asocia a un sustancial riesgo de trombosis venosa profunda (TVP)[27]. En individuos heterocigotos la principal manifestación clínica es la TVP ó el Tromboembolismo pulmonar mientras que la deficiencia homocigota o doble heterocigota es muy poco frecuente y en la mayoría de los casos desarrollan púrpura fulminats durante el período neonatal[28]. La deficiencia adquirida de PS puede ser causada por insuficiencia hepática, renal, uso de anticonceptivos orales, estrógenos, embarazo, neoplasias, antagonistas de la vitamina K, procesos infecciosos, entre otros.

Con el conocimiento de las múltiples funciones anticoagulantes de la PS surge la duda si todas tienen implicancia clínica, y a partir de allí, si los laboratorios realizan la medición de todas las funciones anticoagulantes de la PS. Los centros de diagnóstico cuentan con la metodología comercial que permite la medición de la acción de la PS en potenciar a APC en la inactivación proteolítica de los FVa y FVIIIa ya que este fue el primer mecanismo descripto y es

Figura 4. Esquema adaptado de Brinkman y col[26] **A-** La visión clásica donde la PS funciona como cofactor de la PCA en las membranas fosfolipídicas. La PC es activada por trombina en la superficie del endotelio en donde TM y ERPC unen trombina a la PC. La PCA inactiva los factores Va y VIIIa (FVi y FVIIIi). La unión de PS a C4BP reduce la actividad inhibitoria de la PS. **B-** La PS actúa como cofactor del TFPIα en la inhibición del complejo TF-FVIIa-FXa. La PS, en presencia de FV (especialmente FV-corto) favorece también la inhibición del FXa por el TFPIα en la superficie de las membranas con cargas negativas. Presenta la PS una actividad anticoagulante directa inhibiendo el ensamblaje y funcionamiento del complejo tenasa intrínseco (FVIIIa/IXa) y el complejo protrombinasa (FVa/Xa) sobre las superficies de cargas negativas. La PS y el FV son cofactores sinérgicos de la APC en la inactivación del FVIIIa. Las actividades de la PS como cofactor de APC/FV y TFPIα son inhibidas por el C4BP pero no su acción anticoagulante directa **C**- Estructura de la PS.

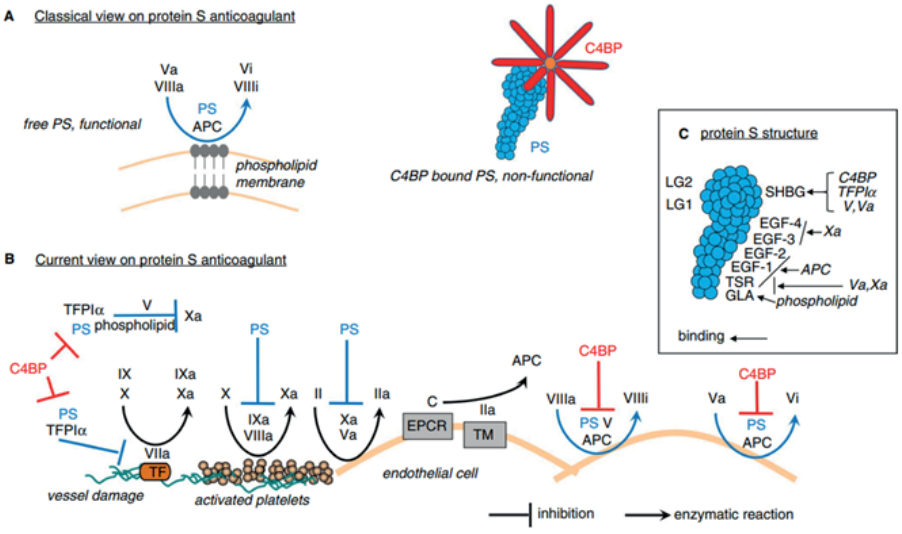


Tabla 1. Funciones anticoagulantes de la Proteína S

Funciones anticoagulantes de la proteína S		
Cofactor de otros inhibidores	PCA	Regulación de la actividad FV en el complejo Protrombinasa
		Regulación de la actividad FVIII en el complejo Tenasa
	TFPIα	Inhibición del complejo TF-FVIIa-FXa
		Inhibición del FXa
Acción directa	Va/Xa	Inhibición del complejo Protrombinasa
		Inhibición del complejo Tenasa

el más estudiado. Si bien PS actúa como cofactor tanto de la APC como del TFPIα, los mecanismos y sitios de la PS involucrados en ambos procesos son diferentes, como cofactor de APC interactúan los dominios TSREGF1-EGF2 de la PS, mientras que como cofactor del TFPIα intervienen los sitios de la región SHBG-like. Tan es así que la mutación en el dominio EGF2 de la PS conocida como PS Tokushima, reduce la función de la PS de cofactor de APC pero no la del TFPIα. No obstante, es posible que un mismo dominio de la PS forme parte de varias interacciones en su función inhibitoria. A raíz de esto el subcomité de los Inhibidores plasmáticos de la coagulación de la ISTH propuso una nueva clasificación de las deficiencias de la PS y recomienda considerar la implementación en los laboratorios clínicos de la medición de la acción potenciadora de la PS como cofactor del TFPI ya sea en la inhibición directa del FXa como en la del complejo TF-FVIIa[26].

La presencia de un estado hipercoagulable en individuos con déficit congénito de PS nos alertan sobre el rol crítico de este anticoagulante fisiológico en la regulación de la formación del trombo.

La Proteína S realiza la acción inhibitoria mediante su acción de cofactor enzimático de otros inhibidores fisiológicos o a través la acción directa sobre los factores pro coagulantes o sobre sus formas activas.

Algunas de las interacciones recientemente descriptas de la PS en el sistema hemostático presentan su correlación en la clínica, pero otras necesitan ser investigadas. Del mismo modo, se está haciendo foco en el desarrollo de técnicas que permitan al laboratorio clínico, evaluar los mecanismos anticoagulantes de la Proteína S más allá de cofactor de la Proteína C Activada.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Di Scipio RG et al A compariwion or human prothrombin, factor IX (Christmas factor), Factor X (Stuart factor), and Protein S. Biocheestry 1977:16(4):698-706.
2. Saller F et al. The famma-carboxiglutamic acid domain of anticoagulant protein S is involved in activated protein C cofactor activity, independently of phospholipid binding. Blood 2005; 105: 122-130
3. Alshehri FS, Bashmeil AA; Alamar IA; Alouda SK. Platelets. 2024; 35(1): 2337907
4. Gierula M, Salles C II, Santamaria S, et al. The roles of factor Va and protein S in formation of the activated protein C/protein S/factor Va inactivation complex. J Thromb Haemost.2019;17:2056-2068
5. Varadi K, Rosing J, Tans G, Pabinger I, Keil B, Schwarz HP. Factor V enhances the cofactor function of protein S in the APC-mediated inactivation of factor VIII: influence of the factor VR506Q mutation. Thromb Haemost. 1996;76:208-214
6. Hackeng TM, et al Protein S stimulates inhibition of the tissue factor pathway inhibitors. Proc Natj Acad Sci USA. 2006; 103:3106-3111
7. Ndonwi M, Tuley EA, Broze GJ Jr. The Kunitz-3 domain of TFPIalpha is required for protein S-dependent enhancement of factor Xa inhibition. Blood 2010;116(08):1344–1351
8. Ndonwi M, Broze G Jr. Protein S enhances the tissue factor pathway inhibitor inhibition of factor Xa but not its inhibition of factor VIIa tissue factor. J Thromb Haemost 2008;6(06):1044–1046
9. Somajo S, Ahnström J, Fernandez-Recio J, Gierula M, Villoutreix BO, Dahlbäck B. Amino acid residues in the laminin G domains of protein S involved in tissue factor pathway inhibitor interaction. Thromb Haemost 2015;113(05):976–987
10. Ahnström J, Andersson HM, Hockey V, et al. Identification of functionally important residues in TFPI Kunitz domain 3 required for the enhancement of its activity by protein S. Blood 2012;120 (25):5059–5062
11. Wood JP, Ellery PE, Maroney SA, Mast AE. Protein S is a cofactor forplatelet and endothelial tissue factor pathway inhibitor-α but not for cell surface-associated tissue factor pathway inhibitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014;34(01):169–176
12. Mast AE. Tissue Factor pathway inhibitor: multiple anticoagulant activities for a single protein. Arteioescler Thromb Vasc Biol. 2016;36(1):9-14
13. Dahlback B. Vitamin K-dependent protein S: beyond the protein C pathway. Semin Thromb Hemost. 2018;44:176-184
14. Castoldi E, Simioni P, Tormene D, Rosing J, Hackeng TM. Hereditaryand acquired protein S deficiencies are associated with low TFPIlevels in plasma. J Thromb Haemost. 2010;8:294-300
15. Pilli VS, Plautz W, Majumder R. The Journey of Protein S from an Anticoagulant to a Signaling Molecule. JSM Biochem Mol Biol. 2016;3(1):1014. Epub 2016 Aug 8. PMID: 29854880; PMCID: PMC5973875
16. Duckers C, Simioni P, Spiezia L, et al. Low plasma levels of tissuefactor pathway inhibitor in patients with congenital factor V deficiency. Blood. 2008;112:3615-3623
17. Vincent LM, Tran S, Livaja R, Bensend TA, Milewicz DM, DahlbackB. Coagulation factor V(A2440G) causes east Texas bleeding disordervia TFPIalpha. J Clin Investig. 2013;123:3777-3787
18. Cunha ML, Bakhtiari K, Peter J, Marquart JA, Meijers JC, Middeldorp S. A novel mutation in the F5 gene (factor V, Amsterdam) associated with bleeding independent of factor V procoagulant function. Blood. 2015;125:1822-1825.
19. Santamaria S, Reglinska-Matveyev N, Gierula M, et al. Factor V has an anticoagulant cofactor activity that targets the early phase of coagulation. J Biol Chem. 2017;292:9335-9344.

20. Gierula M, Ahnström J. Anticoagulant protein S-New insights on interactions and functions. J Thromb Haemost. 2020 Nov;18(11):2801-2811. doi: 10.1111/jth.15025. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32702208.

21. Hackeng TM, van't Veer C, Meijers JC, Bouma BN. Human protein S inhibits prothrombinase complex activity on endothelial cellsand platelets via direct interactions with factors Va and Xa. J BiolChem. 1994;269:21051-21058

22. Chattopadhyay R, Sengupta T, Majumder R. Inhibition of intrinsic Xase by protein S: a novel regulatory role of protein S independentof activated protein C. Arterioscler Thromb Vasc Biol.2012;32:2387-2393.

23. Heeb MJ, Koenen RR, Fernández JA, Hackeng TM. Direct anticoagulant activity of protein S-C4b binding protein complex in Heerlen heterozygotes and normals. J Thromb Haemost. 2004;2:1766-1773

24. Plautz WE et al. Anticoagulant Protein S targets the Factor IXa heparin-binding exocite to prevent thrombosis. Arterioescler Thromb Vasc Biol. 2018;38(4):816-28

25. Peraramelli S, Thomassen S, Heinzmann A, Rosing J, Hackeng TM, Hartmann R, Scheiflinger F, Dockal M. Inhibition of tissue factor:factor VIIa-catalyzed factor IX and factor X activation by TFPI and TFPI constructs. J Thromb Haemost. 2014 Nov;12(11):1826-37

26. Brinkman HJM, Ahnström J, Castoldi E, Dahlbäck B, Marlar RA. Pleiotropic anticoagulant functions of protein S, consequences for the clinical laboratory. Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2021 Jan;19(1):281-286. doi: 10.1111/jth.15108. PMID: 33405384.

27. García de Frutos P, Fuentes-Prior P, Hurtado B, Sala N. Molecular basis of protein S deficiency. Thromb Haemost. 2007;98:543-556.

28. Mahasandana C, Suvatte V, Marlar R, Manco-Johnson M, Jacobson L, Hathaway W. Neonatal purpura fulminans associated with homozygous protein S deficiency. Lancet. 1990;335 (8680):61–2.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Recomendaciones del SSC-ISTH para la determinación de los inhibidores fisiológicos (AT, PC y PS).

ISTH SSC recommendations for Clinical Laboratory on AT, PC and PS assays.

Marta E. Martinuzzo.

Hospital Italiano de Buenos Aires, Laboratorio Central Sección Hemostasia. Instituto Universitario del Hospital Italiano, Departamento de Bioquímica Aplicada. Universidad Favaloro, Departamento de Fisiología y Departamento de Medicina Interna. Bs. As; Argentina.

memartinuzzo@gmail.com

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN I - TROMBOFILIA I

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 296-306
Octubre 2024

Palabras claves: Proteína C,
Proteína S,
Antitrombina.

Keywords: Protein C,
Protein S,
Antithrombin.

Introducción

La trombofilia es definida como la condición hereditaria y/o adquirida asociada a una predisposición incrementada al desarrollo de trombosis. Las alteraciones congénitas más claramente definidas como Trombofilia son el factor V Leiden *(FVL)* variante (*F5* G1691A), la variante genética de las protrombina (*F2* G20210A) y las deficiencias de PC, PS y AT, siendo las alteraciones adquiridas más claramente asociadas son el síndrome antifosfolípido, la Hemoglobina paroxística nocturna y las neoplasias mieloproliferativas y la presencia de la mutación JAK2 en ausencia de un fenotipo de neoplasisa mielorpoliferativa. Existen además una serie de condiciones fisiológicas (embarazo y puerperio) y patológicas (neoplasias, cirugía, inflamación, obesidad, etc) que pueden aumentar mucho el riesgo trombótico[1].

Las guías actualizadas como la guía de la Sociedad Británica de Hematología[1] o la Sociedad Americana de Hematología (ASH)[2] evalúan en qué momento y qué determinaciones evaluar en los pacientes con episodios trombóticos, y/o familiares de los mismos, desaconsejando el estudio a todos los pacientes y recomendando los estudios de laboratorio en pacientes o situaciones seleccionados con criterios más restrictivos que los establecidos décadas pasadas.

La determinación de los niveles plasmáticos de inhibidores fisiológicos, Proteína C (PC), Proteína S (PS). y Antitrombina (AT), así como la determinación de la resistencia a la PC activada, son prácticas realizables en los laboratorios clínicos de Hemostasia. Es de suma importancia su correcta ejecución debido a que sus deficiencias o alteraciones se asocian a un incremento en el riesgo trombótico, consideradas trombofilias congénitas. En los últimos 5 años el *SSC Subcommittee on Physiological Anticoagulants and Thrombophilia* han publicado recomen-

daciones sobre este tema que serán el objetivo de este artículo[3-8]. El presente artículo, sin ser una traducción de los artículos, tiene como objetivo la revisión de manera detallada de las últimas recomendaciones publicadas por el mencionado subcomité para el diagnóstico de las deficiencias de AT, PC y PS.

1- Recomendaciones para el diagnóstico de deficiencias de AT en Laboratorios Clínicos.

La AT es una SERPINA (inhibidore de serinoproteasas) sintetizada en el hepatocito, que inhibe principalmente a la trombina y al factor Xa, pero también al VIIa, IXa, XIa, XIIa, calicreína y plasmina. Su actividad se incrementa mucho (1000 veces) por la unión fisiológicamente a heparán sulfato del endotelio y farmacológicamente a heparinas, que generan un cambio de conformación alostérico que genera la expresión del sitio activo de unión a las serinoproteasas para ejercer su inhibición. La deficiencia congénita tiene herencia autosómica dominante, con baja prevalencia en la población general (< 0.2%), y entre 1-2% en pacientes con tromboembolismo venoso (TEV), presentando su primer episodio de TEV a edad joven (10-50 años). El riesgo de TEV es elevado aún en presencia de deficiencias leves de AT, y su deficiencia se ha asociado a elevado riesgo de recurrencia de TEV por lo que justifica anticoagulación de tiempo indefinido[9].

Existen dos tipos de deficiencia de AT

1. Tipo I cuantitativa con funcionalidad y nivel antigénico disminuidos
2. Tipo 2 cualitativa con alteración de la funcionalidad
   2a) alteración en el sitio activo (RS)
   2b) alteración del sitio de union a heparina (HBS)
   2c) Pleotrófica con más de una alteración, en general, con alteración de HBS y estabilidad de la proteína.
   LA deficiencia tipo I homocigota es considerada incompatible con la vida, Los homocigotas tipo II HBS presentan TVE mientras que los heterocigotas de esta variante presentan menor riesgo. Homocigotas de una de las variantes tipo II RS han sido informados.

Ensayos de Actividad

Los ensayos de actividad son de dos tipos, basados en inhibición de Factores IIa o Xa, se basan en el agregado de exceso de FIIa de origen bovino (para evitar que haya influencia del cofactor II de heparina en el ensayo), o de FXa en presencia de heparina al plasma y medir la actividad de FIIa o FXa remanente a través del clivaje de un sustrato cromogénico específico y leyendo espectrofotométricamente la DO a 405 nm que será inversamente proporcional a la concentración de AT en la muestra.

Existen diferencias entre los ensayos de AT basados en FXa o FIIa en la subclasificación o detección de algunas variantes. Por ejemplo, los basados en la inhibición de FXa pueden no detectar algunas variables de las AT deficiencias de tipo II RS, mientras que en alguna otra aún usando FIIa bovino este ensayo puede no detectar otro tipo de variante II RS particularmente en incubaciones largas de la muestra con FIIa y heparina. Se ha relatado que distintos ensayos basados en FIIa o FXa presentan mejor detección de ambas variantes II RS o HBS cuando los tiempos de incubación son más cortos[10].

Para detectar las variantes II HBS se pueden desarrollar ensayos de actividad progresiva en el que la diferencia es la ausencia de heparina en el buffer y los largos tiempo de incubación (>300 seg) para poder detectar la actividad inhibitoria de la AT en ausencia de heparina, danto resultados alterados en las variantes HBS y normal en la mayoría de las RS (hay excepciones). No obstante, no están disponibles en los laboratorios clínicos, y los pocos reactivos comerciales están disponibles solo para investigación, considerando además que es menos específicos ya que es muy influenciado por los niveles de Alfa 2 Macroglobulina.

Ensayos Antigénicos

Los ensayos antigénicos disponibles son: ELISA, electroinmunoensayo Rocket, Inmunodifusión radial, o inmunoturbidimétricos. La electroforesis bidimensional está disponible solo en laboratorios especializados en este tema y sirve para detectar variantes HBS.

Estudios genéticos

Hasta el año 2018 más de 399 mutaciones del *SERPINC1*. La mayor parte de tipo I son mutaciones de privación puntuales, usualmente presentes en una sola familia. Las variantes tipo II pueden presentarse de manera más frecuente en ciertas zonas y las diferentes variantes pueden tener diferente riesgo trombótico[11] aún detectando algunas mutaciones

RS o pleotrógicas que tienen menor riesgo que las HBS. Además se han detectado algunas variantes genéticas que pueden tener valores normales de Actividad o antigénicas pero éstos podrían disminuir en determinadas situaciones clínicas como fiebre o embarazo. La disponibilidad de estos estudios está restringido a laboratorios especializados pero puede que aumente con el avance de las tecnología.

Recomendaciones SSC Subcommittee on Physiological Anticoagulants and Thrombophilia:

1. Extracción de sangre siguiendo estándares del laboratorio de Hemostasia (Approved Guideline, 5th edition. Document H21A5). AT es estable hasta 72 hs en el tubo primario a temp ambiente pero no es seguro para todas las variantes. Plasma congelado estable > 24 meses a < -24°C (no en freezers que tienen auto-descongelamento, *No Frost*, ya que baja actividad)
2. NO procesar sueros o muestras de citrato coagulada, AT se consume da resultados disminuidos.
3. Se recomienda inicialmente ensayo funcional cromogénico con agregado de heparina y preferencialmente con incubaciones cortas (30 seg), excepto que el reactivo haya demostrado tener capacidad de detección de variantes HBS a más largas incubaciones.
4. Si el resultado del ensayo funcional da disminuido realizar ensayo inmunológico para definir si la deficiencia es Tipo I o II, y repetir la determinación luego de al menos 4 semanas, después de la resolución de la enfermedad o de discontinuar el tratamiento anticoagulante que puede disminuir sus niveles o interferir en su medición.
5. Cuando la actividad es baja calcular la razón actividad /antígeno. Cada laboratorio debe establecer su propia razón (típicamente entre 0.9-1.1). Con variantes tipo II las razones con ≤0.7, pero pueden ser normales dependiendo del reactivo, equipo y mutación presente. Una razón baja implica una variante tipo II aún cuando los valores de activiada estén en el rango normal como ocurren en la variante AT Cambridge II. Esto sugiere que se podrían realizar ambos tipos de ensayos aún cuando la actividad sea normal o más aún si se haya en el límite inferior normal, si la sospecha clínica es elevada. Ante una razón que da una variante tipo II podría realizarse un ensayo de actividad progresiva, si se tiene disponible, para detectar variantes HBS.
6. La medición de los niveles de PC y PS, así como el TP y APTT en la misma muestra puede ayudar a interpretar el resultado, verificar la integridad de la muestra si el TP y APTT dan normales o en el rangp resultado apropiado para la condición clínica del paciente estudiado revelando el posible origen de deficiencia adquirida.
7. La presencia de posibles causas de disminución de AT debe excluirse para el diagnóstico de deficiencia congénita de AT, y los resultados deben repetirse luego de la condición cambie. Las condiciones son: falla hepatica aguda o crónica por falla de síntesis, Consumo en CID, Trombosis, Cirugía, Leucemia mieloide aguda, pre-eclampsia; Tratamiento con L aspariginasa que disminuye la síntesis, proteinuria en rango nefrótco por pérdida en orina, tratamiento estrogénico o embarazo que habitualmente disminuyen PS pero pueden ocasionalmente disminuir los niveles de AT, Tratamiento con dosis terapéuticas de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular que pueden disminuir levemente los niveles de AT dentro de los unos pocos días por clearence pero en general presentan niveles > 70%. También en pacientes con enfermedad de Crohn activa o colitis ulcerosa o desnutrición severa. También AT puede disminuir por efectos dilucionales, post Circulación extracorpórea, hemodiálisis o plasmaféresis sin recambio plasmático, así somo pérdida de AT en quilotórax post cirugía cardíaca.
8. Interferencias de anticoagulantes que sobreestiman los niveles de AT y pueden arrojar resultados falsamente normales deben ser evaluados y evitados. En técnicas basadas en la inhibición del FXa los inhibidores directos de FXa como apixaban, edoxaban o rivaroxaban sobrestiman los niveles de AT y pueden ser detectados midiendo la actividad anti Xa en la muestra. En las basadas en la inhibibición de FIIa los inhibidores directos de trombina como dabigatran, bivalidurina, argatroban son los que generan sobrestimación y pueden ser detectados realizando un tiempo de trombina.
9. Dado que los estudios moleculares no están muy disponibles, la confirmación de una deficiencia congénita puede hacerse estudiando familiares de primer grado.
10. Por debajo de los 6 meses de edad los resultados

deben compararse con resultados publicados en la literatura realizado preferentemente con los mismos tipos de reactivos, o los establecidos localmente. En todos los casos se deben repetir después de los 6 meses de edad para confirmar, y el estudio familiar puede ser útil.

11. Además del control de calidad interno realizado con materiales trazables, se debe participar en programas de control de calidad externo para monitorear la performance del ensayo utilizado.

Conclusión

La deficiencia congénita de AT se diagnóstica a través de:

Primera línea: determinación de su actividad funcional

Segunda línea: determinar los niveles antigénicos y calcular la Relación AT Actividad/AT Antígeno cuando la actividad está disminuida.

Descartando: deficiencias adquiridas o probables interferencias que puedan generar falsas elevaciones en la medición de la actividad de AT.

Importante: comparar resultados contra rangos ajustados por la edad hasta los 6 meses de edad.

Adicionalmente: la detección de mutaciones en el gen de AT puede ayudar a determinar mejor el riesgo trombótico y puede detectar alguna mutación que se pierda a través de los estudios clínicos habituales.

2- Recomendaciones para el diagnóstico de deficiencias de PC en Laboratorios Clínicos.

La PC es una proenzima vitamina K dependiente sintetizada en el hepatocito. Se transforma en enzima activa cuando es activada por trombina en presencia de trombomodulina en la superficie endotelial. La deficiencia congénita incrementa el riesgo de TEV 5 a 10 veces, aunque hay penetrancia variable.

La deficiencia congénita severa de PC es un defecto autosómico recesivo asociado a una variante con pérdida de función bi-alélica en el gen de la PC (PROC). La incidencia de esta deficiencia severa es de 1 por cada 4x106 nacidos calculado sobre la prevalencia de 0.2-0.5% de portadores en las bases de población general. La prevalencia observada es menor probablemente por muertes detales o muertes neonatales no diagnosticadas. La homocigocidad o doble heterocigocidad provoca valores muy bajos de PC que ocasionan CID, Trombosis y purpura fulminas a las pocas horas o días de vida. En estos casos un ensayo urgente cromogénico es necesario para poder actuar en terapias de reemplazo[12].

Las variantes que llevan a la deficiencia pueden clasificarse como cuantitativas (tipo 1) mayoritarias (75.80%) o cualitativas (tipo 2), siendo las 2a pleotróficas las más frecuentes y muy raramente 2b (<1% de todas las deficiencias) asociadas a reducida unión a los fosfolípidos aniónicos, a los sustratos específicos FVa y FVIIIa o a su cofactor la PS[13]. Estudios previos revisaron las características de los ensayos para el diagnóstico[14,15].

Recomendaciones de ensayos de laboratorio del *SSC Subcommittee on Physiological Anticoagulants and Thrombophilia*[5]

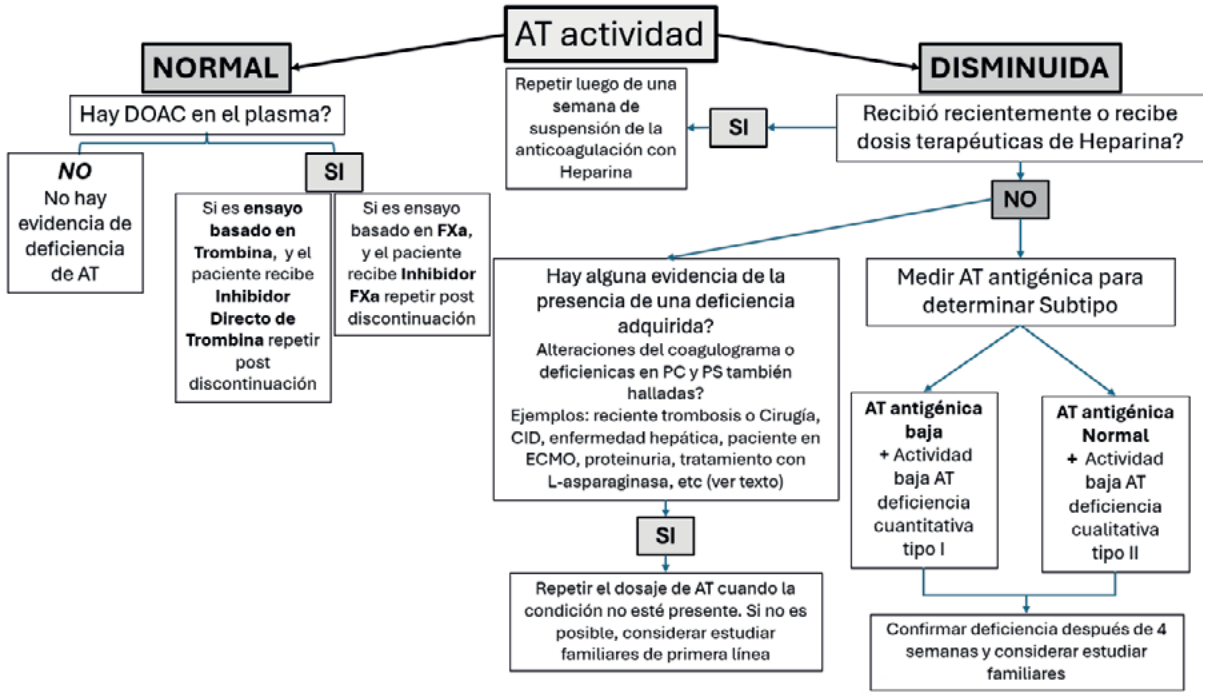
1. Extracción de sangre siguiendo estándares del laboratorio de Hemostasia (Approved Guideline, 5th edition. Document H21A5, si no se procesa en 4 horas separar el plasma y congelar, la ventana de tiempo depende del ensayo y la validación que se haya hecho de ese tiempo. El tiempo de conservación de la muestra es de 2 semanas a -20°C (en freezers que tienen auto-descongelamento) o 18 meses a -70°C.
2. NO procesar sueros o muestras de citrato coaguladas. Las muestras activadas pueden provocar sobreestimación del resultado tanto en el ensayo cromogénica por la inespecificidad del sustrato cromogénico de PC activada (S-2366™), que puede ser clivado por trombina, FXIIa, Kalicreina entre otras, por lo que se recomienda realizar un blanco sin el agregado del veneno activador de la PC (Protac ®)[15].
3. Los datos clínicos deben tenerse en cuenta. La PC no debe ser medida en pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K (VKA). Dado que la media de la PC es de 6 horas la suspensión de VKA por 10 días suele ser suficiente, pero si el resultado da disminuido debe reevaluarse luego de 30 días de suspensión por la variabilidad interindividual del metabolismo de la vitamina K, y la vida media de la droga utilizada. Los ensayos coagulantes no deben utilizarse en pacientes recibiendo DOACS anti Xa o anti IIa o concentraciones de heparinas por encima del límite validado por el fabricante.
4. Con respecto a la etapa analítica los ensayos se describen en tabla 1. El algoritmo del abordaje

Tabla 1. Ensayos para la medición de PC y resultados en las distintas variantes

Tipo de ensayo	Activador o característica	Deficiencia tipo 1	Deficiencia tipo 2		Interferencias
			2a	2b	
Cromogénico Detecta el clivaje de sustrato cromogénico	Veneno PROTAC®	✓	✓	x	Muestra Activada, HIL
Ensayo coagulable Detecta clivaje de FVa y FVIIIa o FVa requiere de los cofactores, FL, Ca2+ y PS	Veneno -APTT Detecta clivaje de FVa y FVIIIa	✓	✓	✓	Muestra activada, elevado FVIII y APC-R: Falsos valores disminuidos. LA, DOACS y Altas niveles de UFH o LMWH: Falsos resultados normales. HIL
	Veneno-RVV Detecta clivaje de FVa	✓	✓	✓	Muestra activada, APC-R: falsos resultados disminuidos. LA, DOACS, Altas niveles de UFH o LMWH: Falsos resultados normales. HIL
PC antígeno	Inmunodifusión radial, o Inmunoelectroforesis Rocket	✓	x	x	EDTA requerido en IEF
	ELISA/ELFA	✓	x	x	Unión no específica, HIL

Abreviaturas: PC: proteína C; PS: Proteína S; FL: fosfolípidos; FV: factor V; FVIII: factor VIII; LA: anticoagulante lúpico; DOACS: anticoagulantes directos; APC-R: Resistencia a la PC activada; APTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; RVV: veneno de víbora de Russell; UFH: Heparina no fraccionada; LMWH: heparina de bajo peso molecular; HIL: Hemólisis, ictericia y lipemia.

Figura 1. Algoritmo recomendado por el *SSC Subcommittee on Physiological Anticoagulants and Thrombophilia* para el diagnóstico de la deficiencia de Antitrombina (4). Abreviaturas: AT: antitrombina; DOAC: anticoagulantes orales directos; FXa: factor X activado; PC: proteína C; PS: Proteína S; CID: Coagulación intravascular diseminada; ECMO: equipo de oxigenación extracorpórea; TP: tiempo de protrombina.



con un ensayo cromogénico se observa en figura 2a. Este ensayo es recomendado como screening para la deficiencia de PC por una mayor precisión[16] y especificidad con respecto a las técnicas coagulantes y antigénicas, pero se debe tener en cuenta que no detecta los raros casos de tipo 2b que requieren ensayo coagulante. Los ensayos coagulantes (figura 2b) son afectados por interferentes que pueden provocar resultados falsamente disminuidos o normales mencionados en tabla 1, que deben ser tenidos en cuenta a la hora de interpretar resultados.

5. El plasma calibrador utilizado debe ser trazable con el Estándar Internacional y los resultados deben ser expresados como IU/mL o IU/dL por interpolación directa de la curva de calibración[17].
6. La edad del paciente tiene que ser tomada en cuenta al interpretar el resultado de los niveles de PC, el rango de adultos no debe ser usado para neonatos o niños. Rangos deben ser evaluados localmente y una distribución log-normal debe ser considerada. Se pueden utilizar rangos publicados para neonatos y niños si utilizan el mismo reactivo y plataforma de medición.
7. El ensayo coagulable puede ser requerido si la trombofilia hereditarian es altamente sospechada pero la PC cromogénica es normal, la validez de los resultados debe ser confirmada procesando las muestras en 3 diluciones para superar el efecto de interferentes. Si una deficiencia severa de PC es sospechada y resultado de la PC cromogénica no lo confirma, la realización del ensayo coagulable en el paciente y en los padres debe ser realizado.
8. El TP y el dosaje de otros factores vit K dependientes, así como de AT y PS pueden ayudar en la interpretación de un valor disminuido de PC. Un valor aislado de PC disminuida debe ser confirmado con una nueva muestra.
9. El análisis genético puede no excluir un fenotipo hereditario de deficiencia (trombosis) pero puede definir el defecto genético que lo produce. La mayor parte (75%) de las variantes genéticas corresponden a cambio de una base, y solo el 3% corresponden a grandes deleciones[18]. El dosaje de PC en los padres y el análisis del PROC pueden ser valiosos en la confirmación de la deficiencia de PC severa incluyendo el diagnóstico prenatal. En caso de resultados negativos un análisis cuantitativo para grandes deleciones o duplicaciones F con un ensayo de multiplex de amplificación ligando dependiente debe ser realizado.

Figura 2. Algoritmos recomendados por el *SSC Subcommittee on Physiological Anticoagulants and Thrombophilia* para el diagnóstico de la deficiencia de Proteína C (5). 2a: algoritmo para la técnica cromogénica, 2b algoritmo para las técnicas coagulables. Abreviaturas: AT: antitrombina; DOAC: anticoagulantes orales directos; FVII, FVIII y FX: factores VII, VIII y X; PC: proteína C; PS: Proteína S; TP: tiempo de protrombina; APTT tiempo de tromboplastina parcial activada; VKA: anticoagulantes orales antagonistas de la Vitamina K; DO: densidad óptica; AL anticoagulante lúpico; FVL: Factor V Leyden.

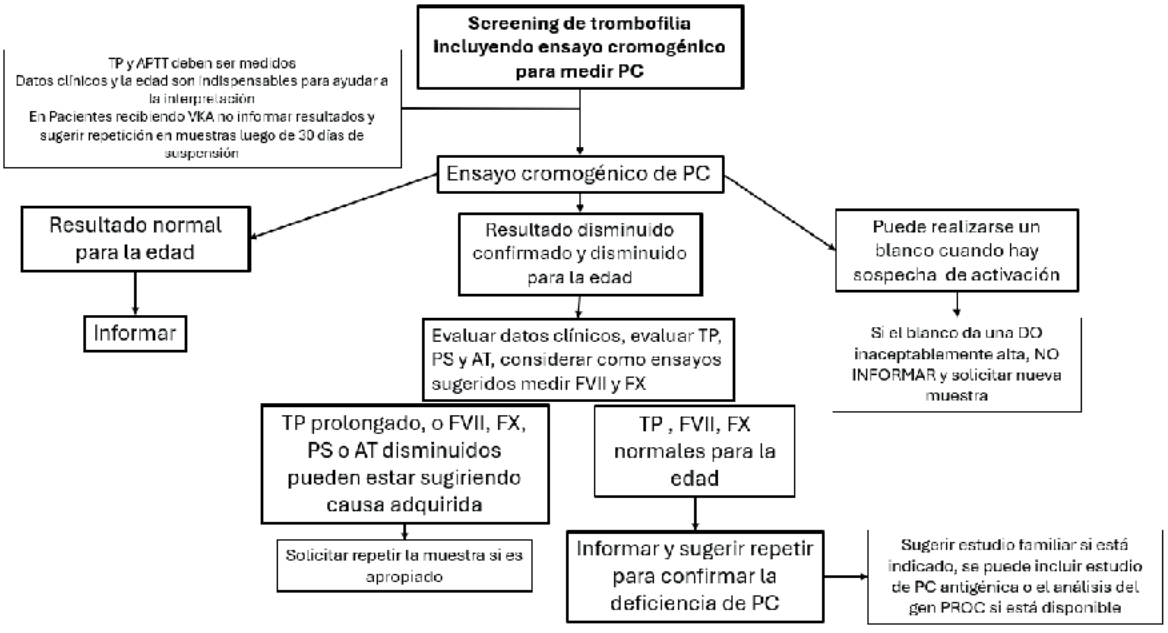
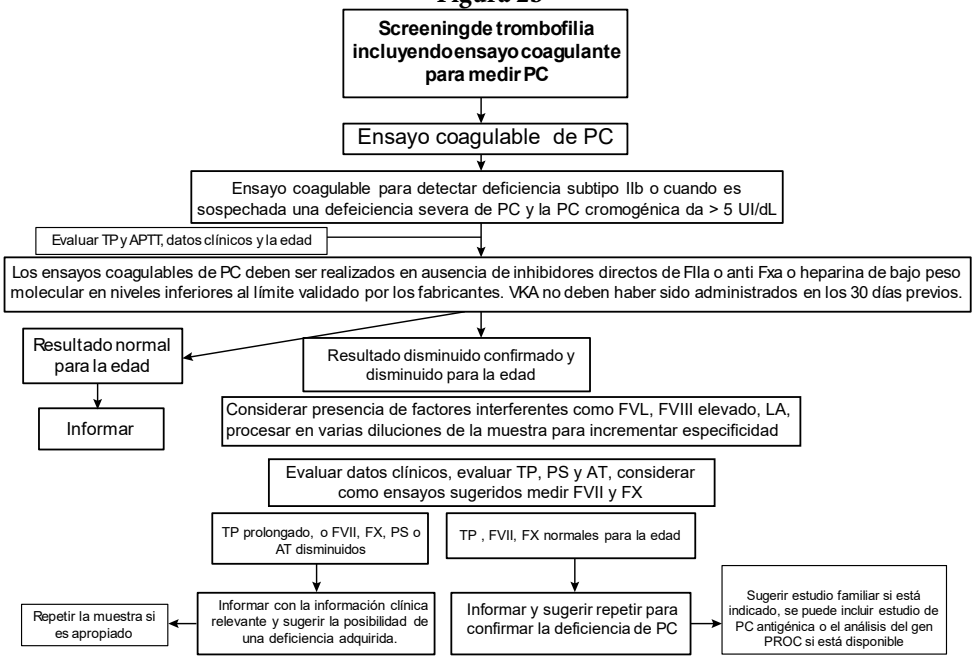


Figura 2b



3- Recomendaciones para la determinación de la deficiencia de PS

Introducción

La proteína S es una proteína vitamina K dependiente multifactorial, que es sintetizada en el hepatocito, que forma parte de los llamados inhibidores fisiológicos del sistema de coagulación. Circula en plasma en dos formas: Libre funcionalmente activa o unida a la proteína de unión al C4b (C4BP), inactiva. En la figura 3 A se muestra su estructura y la visión clásica de función anticoagulante basado en su efecto cofactor en la acción de proteína C activada (APC) inactivando a los FVIIIa y FVa. En las últimas décadas una serie de estudios han demostrado efectos inhibitorios directos sobre los complejos enzimáticos tenasa intrínseco y protrombinasa, así como su efecto cofactor por unión directa al Inhibidor de la vía del Factor Tisular isoforma alfa (TFPIα) en la inhibición de la activación del FX y FIX por el complejo FVIIa y Factor tisular (FT) a baja concentración de FT y baja velocidad de generación de trombina, sino que también potencia la inhibición del FX por TFPIα de manera independiente de FT-FVIIa. (Figura 3B). Esto ha sido revisado recientemente en una comunicación del *SSC Subcommittee on Physiological Anticoagulants and Thrombophilia*[19].

La deficiencia de PS ha sido asociada a un estado clínico protrombótico. La deficiencia heterocigota con valores plasmáticos entre 35 y 60% se puede hallar entre 1-13% en pacientes con TVE y se ha determinado que puede incrementar el riesgo relativo de un primer episodio de TVE en un 30% con respecto a los pacientes sin trombofilia. La homocigocidad raramente se halla en casos de purpura fulminans. Hasta el momento el mejor marcador surrogante del genotipo de deficiencia de manera práctica es la medición de los niveles plasmáticos de la PS. Las deficiencias pueden ser cuantitativas de tipo I (PS total y PS libre disminuidas) y tipo III (sólo PS libre disminuida), y frecuentemente ocurren de manera conjunta en familias considerándose variantes de un mismo defecto. Raramente se observan deficiencias de tipo II con defectos cualitativos en presencia de niveles antigénicos normales[20].

Ha sido postulado que deberían considerarse más de 3 tipos de deficiencia, acorde a la visión actual de la actividad anticoagulante de la PS: tipo I y III cuantitativas y tipos II-APCR, II-TFPI y II- pleotrófica como cualitativas, pero para poder poner esta clasificación en práctica se debería disponer de ensayos comerciales que evidencien la actividad de cofactor del TFPI[19].

El diagnóstico de deficiencia de PS, es el más dificultoso dentro de las deficiencias de inhibidores fisiológicos. Esto puede ser adjudicado en primer lugar a la cantidad de situaciones clínicas que pueden

Figura 3. A) Estructura de la PS y la visión clásica de la función de la PS (Cofactor de la PC activada. B) Visión actual de las funciones anticoagulantes de la PS: cofactor de TFPIα y cofactor de la PC activada. Gráficos adaptados de Brinkman HJM et al. *J Thromb Haemost*. 2021;19:281–286[19]. Abreviaturas: PS proteina S, APC Proteína C activada, IIa Trombina, TM Trombomodulina, EPCR receptor endothelial de PC, Va, VIIa, VIIIa y Xa factores V, VII, VIII y X activados, C4b-BP Proteína de unión a C4b y transportador de PS, TFPIα Inhibidor de la vía del factor tisular alfa, GLA dominio gamma carboxy glutámico, EGF dominio del tipo factor de crecimiento epidermal, TSR dominio sensible a trombina, LG dominiotipo Laminina G, SHBG dominio tipo ligando de hormona sexual.

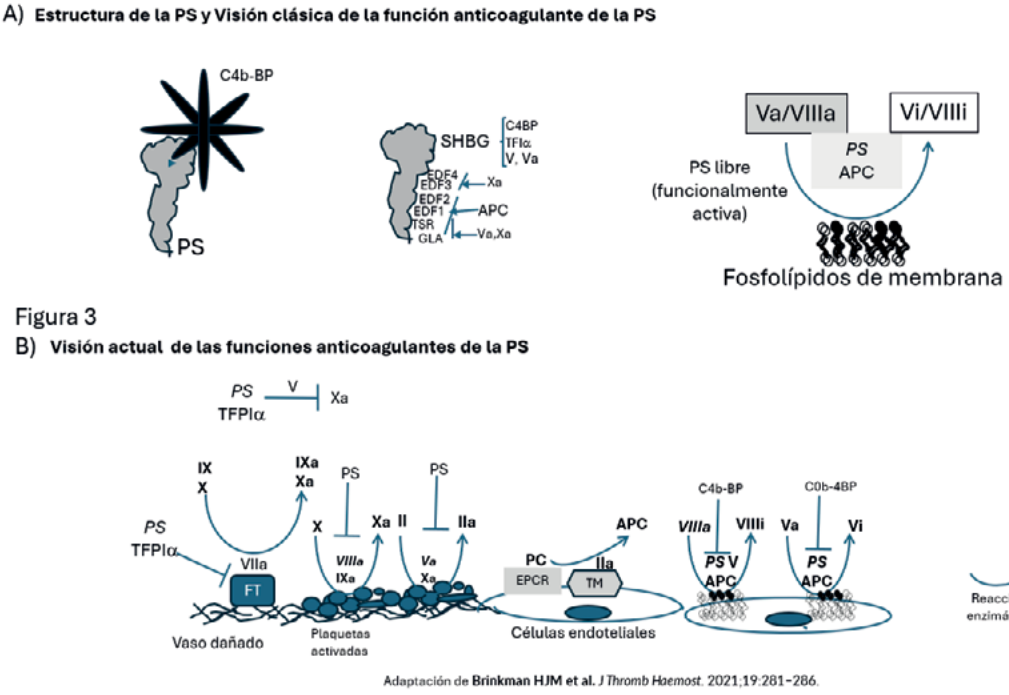
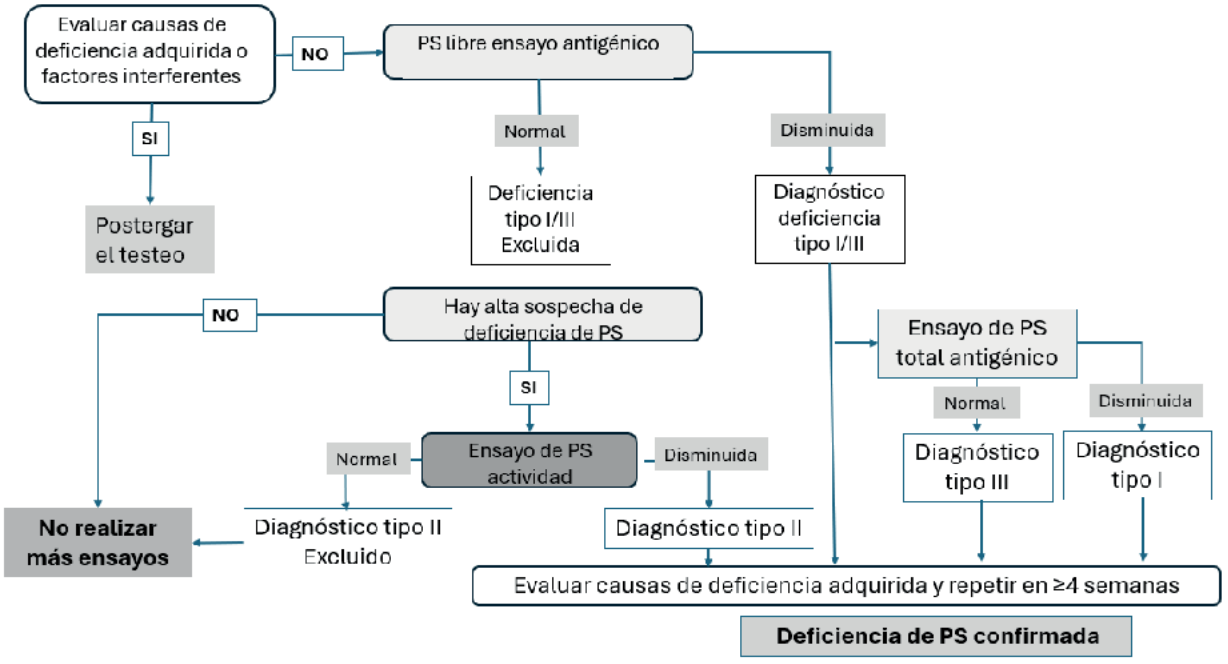


Figura 4. Algoritmos recomendados por el *SSC Subcommittee on Physiological Anticoagulants and Thrombophilia* para el diagnóstico de la deficiencia de Proteína S. Abreviaturas: PS Proteína S



llevar a resultados disminuidos de PS (deficiencia adquirida) y en segundo lugar a la posibilidad de múltiples interferencias en los ensayos funcionales de medición de actividad de PS, listados en las tablas 2 y 3, respectivamente.

Por ello el subcomité ha publicado las recomendaciones para el diagnóstico de la deficiencia de la PS en ensayos con plasma citratado[20].

Recomendaciones de ensayos de laboratorio del *SSC Subcommittee on Physiological Anticoagulants and Thrombophilia*

1. En la figura 4 se vuelca el algoritmo recomendado.
2. Para la toma de muestra seguir las guías de buena práctica de manera standard para Hemostasia y se carga en tubo celeste de citrato de sodio 0.11 M. El plasma pobre en plaquetas (<10.000/uL) se prepara siguiendo las mismas normas que para AT y PC. El plasma puede procesarse fresco dentro de las 4 horas de la toma de muestra, en caso de tener validado localmente o por algún estudio publicado utilizando el mismo sistema reactivo/instrumento, esta ventana de tiempo se puede ampliar.
3. Las muestras pueden ser congeladas a -20°C y conservarse por 2 semanas, siempre que el freezer tenga ciclos de descongelamiento automáticos. A -70°C la muestra se puede conservar hasta 18 meses. En todos los casos se deben descongelar sumergidas en baño a 37°C y luego homogeneizarla por múltiples inversiones suaves antes de ser procesadas.
4. Evaluar y si es apropiado diferir el ensayo para determinar deficiencia de PS cuando una condición adquirida asociada con resultados falsa o transitoriamente disminuidos. (ver tabla 2)
5. El ensayo recomendado para evaluar la deficiencia congénita de PS es la determinación antigénica de PS libre y se debe realizar de manera inicial.
6. El ensayo de PS total antigénica también se puede realizar para diferenciar entre deficiencia tipo I y III.
7. Si no se identifica un resultado anormal durante la evaluación de trombofilia pero la sospecha clínica persiste o en poblaciones específicas en donde la deficiencia de tipo II es más común, un ensayo de PS actividad podría ser útil ya que puede hallarse en este tipo PS libre antigénica normal con PS actividad disminuida.
8. El laboratorio debe conocer las limitaciones y las interferencias para todos los ensayos comerciales antigénicos y especialmente en los de actividad ya que cada reactivo comercial no mide la PS de misma manera y pueden hallarse resultados diferentes en un mismo paciente.
9. El laboratorio debe validar o verificar el rango de referencia basado en edad y sexo que ya fue establecido para el mismo sistema reactivo instrumento, para garantizar la correcta interpretación del resultado y el correcto diagnóstico.
10. Por debajo de los 6 meses de edad, la medición debería diferirse de ser posible, o comparar los resultados en rangos de referencia por edad apropiadamente publicados. Este resultado se deberá considerar un orientativo, pero no definitivo, debiendo repetirse cuando el niño crezca.
11. Los resultados anormales deben repetirse después de al menos 4 semanas.
12. El estudio molecular de PS no está disponible ampliamente, pero en caso necesario se puede enviar la muestra un laboratorio de investigación en el tema, hallado en la literatura, para la identificación de la anormalidad molecular.
13. Ensayos para medir la actividad de la PS como cofactor del TFPIα no están disponibles comercialmente, pero tal vez lo esté en el futuro. Mientras tanto, en caso de alta sospecha clínica, la única opción posible sería enviar una muestra a un laboratorio especializado hallado en la literatura.

Tabla 2. Condiciones clínicas asociadas a deficiencia adquirida de PS

Condiciones clínicas	Ensayo de actividad	Ensayo antigénico
Embarazo	Probable resultado disminuido	Resultados disminuidos
Algunas reacciones de fase aguda	Probable resultado disminuido	Probables resultados disminuidos de PS libre
Anticoagulantes antagonistas de la vitamina K	Resultados reducidos de PS	Resultados reducidos de PS, pero en general en menor medida que actividad
Enfermedad hepática Aguda o crónica	Probable resultado disminuido	Probable resultado disminuido
Coagulopatía por consumo: CID, cirugía importante reciente, trombosis reciente extensa	Probable resultado disminuido	Probable resultado disminuido
Anticonceptivos orales conteniendo estrógenos	Probable resultado disminuido	Probable resultado disminuido
Lupus Eritematoso sistémico	Baja (pero presente) probabilidad de resultados disminuido	Baja (pero presente) probabilidad de resultados disminuido
Infecciones virales (varicela zoster) o algunas bacterianas en niños con púrpura fulminans por un mecanismo de depuración por anticuerpos específicos	Probable resultado disminuido	Probable resultado disminuido

Tabla 3. Probables Interferentes en las determinaciones de niveles plasmáticos de PS

Interferente	Ensayo de actividad	Ensayo antigénico
Anticoagulante lúpico	Probable falsa elevación del resultado	No influye
Elevados niveles de FVIII	Probable falsa disminución del resultado	No influye
Factor V Leyden	Probable falsa elevación del resultado	No influye
Inhibidores directos de FXa	Probable falsa elevación del resultado	No influye
Heparina	Potencial interferencia, pero la mayor parte de los reactivos tienen inhibidores de heparina, se debe chequear el kit utilizado	No influye
Anticonceptivos orales conteniendo estrógenos	Probable resultado disminuido	Probable resultado disminuido
Deficiencia de PC	Probable falsa disminución del resultado solo en ensayos en donde se trabaje con PC endógena del plasma	No influye
Incorrecto manejo preanalítico o procesamiento de la muestra	Puede general falsas deficiencias de PS	Puede generar falsas deficiencias de PS

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, LaffanM. Thrombophilia testing: a British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022; 198: 443–458.
2. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. Blood Adv. 2023; 7: 7101-7138
3. Moore, G. W., Van Cott, E. M., Cutler, J. A., Mitchell, M. J., Adcock, D. M, for the subcommittee on plasma coagulation inhibitors. Recommendations for clinical laboratory testing of activated protein C resistance; communication from the SSC of the ISTH J Thromb Haemost, 17: 1555-1561.
4. Van Cott, EM, Orlando, C, Moore, GW, Cooper, PC, Meijer, P, Marlar, R; for the subcommittee on plasma coagulation inhibitors. Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2020; 18: 17– 22.
5. Cooper PC, Pavlova A, Moore GW, Hickey KP, Marlar RA. Recommendations for clinical laboratory testing for protein C deficiency, for the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the ISTH. J Thromb Haemost. 2020 Feb;18(2):271-277. doi: 10.1111/jth.14667. PMID: 31999059
6. Marlar RA, Gausman JN, Tsuda H, Rollins-Raval MA, Brinkman HJM. Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: Communication from the SSC committee plasma coagulation inhibitors of the ISTH. J Thromb Haemost. 2021 Jan;19(1):68-74. doi: 10.1111/jth.15109.PMID: 33405382.
7. Minford A, Brandao LR, Othman M y col .Diagnosis and management of severe congenital protein C deficiency (SCPCD): Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2022 https://doi.org/10.1111/jth.15732
8. Brinkman HJM, Ahnström J, Castoldi E, Dahlbäck B, Marlar RA. Pleiotropic anticoagulant functions of protein S, consequences for the clinical laboratory. Communication from the SSC of the ISTH..J Thromb Haemost. 2021 Jan;19(1):281-286. doi: 10.1111/jth.15108. PMID: 33405384.
9. Sokol J, Timp JF, le Cessie S y col. Mild antithrombin deficiency and risk of recurrent venous thromboembolism: results from the MEGA follow-up study. J Thromb Haemost. 2018; 16:680-688.
10. Cooper PC, Coath F, Daly ME, Makris M. The phenotypic and genetic assessment of antithrombin deficiency. Int J Lab Hematol 2011; 33:227-237.
11. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Picard V, Horellou MH. GFHT study group on Genetic Thrombophilia. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency. Thromb Haemost 2017; 117:1040-1051.
12. Minford A, Brandão LR, Othman M y col. Diagnosis and management of severe congenital protein C deficiency (SCPCD): Communication from the SSC of the ISTH J Thromb Haemost. 2022;20:1735–1743.
13. Bovill EG, Tomczak JA, Grant B y col. Protein C Vermont: symptomatic type II protein C deficiency associated with two GLA domain mutations. Blood. 1992;79:1456-1465.
14. Mackie I, Cooper P, Lawrie A, Kitchen S, Gray E, Laffan M. British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. Int J Lab Hematol 2013;35:1–13.
15. Marlar RA, Gausman JN. Laboratory testing issues for protein C, protein S, and antithrombin. Int. Jnl. Lab. Hem. 2014, 36, 289–295
16. Baron JM, Johnson SM, Ledford-Kraemer MR, Hayward CP, Meijer P, Van Cott EM. Protein C assay performance: an analysis of North American specialized coagulation laboratory association proficiency testing results. Am J Clin Pathol. 2012;137:909-915.
17. Raut S, Hubbard AR. International reference standards in coagulation. Biologicals. 2010;38:423-429.
18. Caspers M, Pavlova A, Driesen J, et al. Deficiencies of antithrombin, protein C and protein S - practical experience in genetic analysis of a large patient cohort. Thromb Haemost. 2012;108:247-257.
19. Brinkman HJM, Ahnström J, Castoldi E, Dahlbäck B, Marlar RA. Pleiotropic anticoagulant functions of protein S, consequences for the clinical laboratory. Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost.2021;19:281–286.
20. Marlar RA, Gausman JN, Tsuda H, Rollins-Raval MA, Brinkman HJM. Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost.2021;19:68–74.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Thrombophilia testing in adults: who to test, when to test and with what?

Beverley J. Hunt[1]; Caroline Dix[2].

[1] Professor of Thrombosis and Haemostasis and Consultant at Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK. Founder and chair of Trustees of Thrombosis UK and previous chair of the steering committee of World Thrombosis day and campaigns to improve awareness, management and research of VTE.
[2] Clinical haematologist at the Austin and the Alfred Hospitals in Melbourne, Australia.

Beverley.hunt@gstt.nhs.uk

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN I - TROMBOFILIA I

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 307-311
Octubre 2024

Keywords: Venous thromboembolism;
thrombophilia;
antithrombin deficiency.

Background

This article aims to give an overview of thrombophilia testing. Thrombophilia testing detects individuals with hereditary or acquired prothrombotic states that predispose to venous thromboembolism. If one considers Virchow's triad[(1)], thrombophilia describes the changes in blood constituents that predispose to VTE. Inherited and acquired risk factors for thrombosis are discussed, and an algorithm for the management of acute deep venous thrombosis and pulmonary embolism presented.

Who to test?

Worldwide, there are a lot of misconceptions of how to use thrombophilia testing. The first problem is that it is used inappropriately, due to lack of education of health care professionals. It is used inappropriately by clinicians to look at risk factors for arterial disease such as myocardial infarction and thrombotic stroke, but thrombophilia testing can only detect those individuals who have a predisposition to venous thromboembolism, not arterial events, for there are different well-known risk factors for arterial disease which include hypertension, smoking and hyperlipidaemia.

Secondly due to antiphospholipid antibodies causing increased risk of obstetric morbidity especially recurrent first trimester loss, full thrombophilia testing has been requested in those with obstetric problems that could be attributed to antiphospholipid syndrome. However there is no evidence to support this practice; it is especially important to recognised that there is no relationship between inherited thrombophilia and first trimester loss.

Thirdly inherited thrombophilia testing is disappointing in that current assays will only detect abnormalities in about 50-60% those with VTE and a strong family history i.e thrombophilia testing is of limited sensitivity. For we know that in 2024 there must be inherited thrombophilias we have failed to detect as yet. Therefore negative testing for inherited thrombophilia does not necessarily indicate that a patient does not have an inherited thrombophilia. Due to the failure of current testing in detecting all inherited thrombophilias we cannot use the term "screening" and use the term thrombophilia "testing".

When to test?

Thrombophilia testing is to detect underlying predisposition to venous thromboembolism (VTE) but it does not need to be performed after every case. VTE comprises deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and represents a major public health problem, with an annual incidence of >1 in 1000. Risk factors are diverse but can be broadly categorized into three main groups according to Virchow's triad – venous stasis (e.g. immobility, pelvic masses impeding venous flow), hypercoagulability (e.g. pregnancy, malignancy, use of combined oral contraceptive pill, acquired/inherited thrombophilia) and endothelial damage (e.g. trauma, central venous access devices). Ascertaining whether a thrombotic event is provoked or unprovoked is essential, as this is the major determinant of the duration, and sometimes the type, of anticoagulation and the need to perform thrombophilia testing. Taking an accurate medical (including obstetric) and family history is the most important method to clarify this. Hospital-acquired VTE (VTE during admission and for up to 90 days after discharge) causes between one-half and two-thirds of all VTE. The risk of hospital-acquired VTE can be dramatically reduced by risk assessment and targeted thromboprophylaxis[2]. The usual treatment for a provoked VTE is a 3-month course of anticoagulation. There is no indication to do thrombophilia testing for a provoked VTE, as the risk of recurrence is small, and it will not change management decisions.

If, however, a thrombotic event appears unprovoked, a more detailed history and examination are required to ensure that the patient does not have an underlying malignancy[4], which is present in less than 3% of cases. This should be followed by a chest X-ray, age- and sex-appropriate malignancy screening based on local guidelines (including bowel, breast, cervical and prostate), baseline blood tests (full blood count, serum calcium, liver function tests) and urinalysis. Further imaging is occasionally required depending on the patient's age and the findings from examination and baseline investigations. Routine CT scans of the chest, abdomen and pelvis in all people with unprovoked VTE has not been shown to provide a clinically meaningful benefit in terms of time to diagnosis of cancer or in cancer-related mortality compared to a more targeted approach.

Hereditary thrombophilia testing came into vogue after a number of new thrombophilias were discovered in the 1980s. It is important to remember that overdiagnosis in not helpful, for being labelled with an inherited thrombophilia adds unnecessary anxiety and medicalization, especially when most people with a state such as heterozygous factor V Leiden never have a VTE. Recent guidelines from National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [5] and updated American Society of Haematology (ASH)[6] guidelines have addressed the limited utility of thrombophilia screening, and have frustratingly different recommendations, outlined in Table 1. We await further guidance planned by the ISTH.

How to test?

What assays constitute thrombophilia testing needs consideration. Unfortunately some laboratories are including assays for which there is no evidence that they are associated with an increased risk of venous thromboembolism: assays such as platelet receptor polymorphisms and the PAI-1 4G/5G polymorphisms have been included by some. International guidance on the essential constituents of thrombophilia testing would be helpful to reduce the proliferation of inappropriate and expensive assays and such guidance is in preparation from the ISTH.

Perhaps the assays which causes most concern are measuring homocysteine and looking for the MTHFR polymorphisms[7]. Current consensus is that the risk of VTE is barely affected by homocysteine or the MTHFR polymorphisms and therefore they have no merit in any thrombophilia testing. This issue has aroused much passion and led to a campaign to removed such assays from thrombophilia practice.

The assays that should be included in thrombophilia testing are listed in Table 2 and discussion of their merit is encompassed below and at length in the BSH Thrombophilia guidelines[8]. The Haemostasis laboratory should follow the multiple guidelines available from the ISTH on how to perform the plasma assays, and ideally the laboratory should belong to an external quality assurance scheme and well as performing internal quality assurance on the assay. The prevailing vision is that if an individual is found to have an inherited thrombophilia on plasma testing then genetic testing should be performed to confirm the defect. Ultimately we are moving towards a time where genetic testing using modern techniques such as genome-wide association studies (GWAS) will

Table 1. Guidelines from the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and the American Society of Haematology (ASH) regarding thrombophilia testing

Situation	NICE	ASH
Unprovoked VTE	Consider inherited thrombophilia testing if there is a family history of VTE in a first degree relative, and if the results will alter the duration of anticoagulation. Consider testing for antiphospholipid antibodies	Do not test for thrombophilia
VTE provoked by surgery	Do not test for thrombophilia	Do not test for thrombophilia
VTE provoked by nonsurgical major transient risk factor	Do not test for thrombophilia	Test for thrombophilia, with indefinite anticoagulant treatment if thrombophilia identified
VTE provoked by nonsurgical minor transient risk factor	Consider testing if there is uncertainty about the duration of anticoagulation	Test only if there is a family history of a known thrombophilia, if that thrombophilia is protein C, protein S or antithrombin deficiency
VTE provoked by pregnancy or postpartum	Do not test for thrombophilia	Test for thrombophilia, with indefinite anticoagulant treatment if thrombophilia identified
VTE associated with the use of combined oral contraceptives	Do not test for thrombophilia	Test for thrombophilia, with indefinite anticoagulant treatment if thrombophilia identified
Asymptomatic individuals with a family history of DVT or PE and thrombophilia in a first degree relative	Do not routinely offer thrombophilia testing	Not specifically addressed, EXCEPT for a woman considering COC, pregnancy or HRT - test if the thrombophilia is protein C, protein S or antithrombin deficiency. Do not test if the thrombophilia is factor V Leiden or the prothrombin gene mutation

become the first line testing in individuals with inherited thrombophilia; for ultimately the VTE risk depends on the genotype. Risk is highest in individuals with defects of the physiological anticoagulants (antithrombin, protein C, protein S), or with homozygosity for factor V Leiden. VTE risk is also higher if more than one inherited thrombophilia is present, and in individuals with a co-existing acquired thrombophilic risk factor, such as pregnancy, puerperium, combined oral contraceptive pill use, surgery or trauma. Patients with more severe, homozygous or multiple thrombophilic traits often present at a younger age, or have thromboses in unusual sites, recurrent VTE or a clear family history.

Inherited antithrombin, protein C and protein S deficiency

Deficiencies of physiological anticoagulants account for 10–15% of families with inherited thrombophilia and are inherited as an autosomal dominant trait. However, they are rare, with an estimated frequency of about 1 in 5000 individuals. Deficiencies can be either type 1, in which there is a parallel reduction in biochemical activity and antigen concentration, or type 2 (or functional defect), in which biochemical activity is reduced despite normal antigen concentration.

Antithrombin is the main inhibitor of thrombin and Factor Xa and this inhibition is dramatically enhanced by antithrombin binding to heparin or heparan sulphate. Apart from mutations affecting the heparin-binding site, homozygous antithrombin deficiency is considered incompatible with life. Heterozygous antithrombin deficiency results in a 5- to 20-fold increased risk of VTE, with affected individuals typically presenting with thrombosis at an early age. As a general rule, 50% of those with antithrombin deficiency have a VTE before the age of 50, and 50% of women with antithrombin deficiency have a VTE in pregnancy if thromboprophylaxis is not used.

Protein C is liver-synthetised, K-dependent protease,

that when activated leads to proteolytic degradation of activated factors V and VIII. The homozygous or compound heterozygous state is just compatible with live birth (protein C <0.01 U/ml), but the neonate presents with spontaneous skin necrosis (neonatal purpura fulminans). Individuals with protein C deficiency are at increased risk of skin necrosis during the initiation anticoagulation with vitamin K antagonists such as coumadin because the half-life of protein C and Protein S is shorter than that of the other vitamin K-dependent coagulation factors; this results in a temporary hypercoagulable state.

Protein S is a vitamin K-dependent protease that serves as a co-factor for the anticoagulant function of activated protein C (APC). Protein S circulates in two forms: approximately 40% as free protein S and the remainder reversibly bound to complement 4b-binding protein. Only free protein S has co-factor activity for APC. A reduced concentration of free protein S is associated with a 2- to 10-fold increased risk of VTE, as well an increased risk of warfarin-induced skin necrosis as described above.

Factor V Leiden

This single point mutation at nucleotide position 1691 in the factor V gene causes a substitution of arginine by glutamine. This amino acid substitution prevents activated Protein C (APC) from recognizing a cleavage site on factor V, leading to resistance to the anticoagulant action of APC[1]. There are other causes of APC resistance such as increased levels of Factor VIII but Factor V Leiden is the most common cause of APC resistance. Factor V Leiden occurs in approximately 5% of the white population but is rare in other ethnic groups unless their ancestry includes a Caucasian. Heterozygosity results in a seven-fold increase in VTE risk, meaning most individuals do not have a VTE event, whereas homozygosity produces an 80-fold increase in VTE.

Prothrombin G20210A variant

The prothrombin G20210A variant is a single nucleotide substitution from glutamine to arginine at position 20210 of the prothrombin gene, which results increased levels of prothrombin antigen or activity assays. It is present in 1–5.5% of the Caucasian population and 7% of VTE patients, so heterozygosity is associated with a 2- to 5-fold increase in VTE risk. The risk of cerebral venous sinus thrombosis seems higher than other thrombophilias

Other hereditary associations

Dysfibrinogenaemia has the unusual propensity to cause both bleeding and thrombotic episodes in the same individual depending on where the mutation within the gene is placed. Thankfully it is extremely rare (probably about 1 in a million individuals), and patients are best managed in centres for thrombotic and bleeding disorders. Other inherited thrombophilias are being described in non-Caucasian populations, although there is still more work to be done; for example, there is a protein C variant with a prevalence of 2% in the Chinese population that predisposes to VTE.

Acquired thrombophilia

Antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid syndrome is the association between the presence of persistent antiphospholipid antibodies and thrombosis and/or certain pregnancy problems. The key difference between antiphospholipid syndrome and the inherited thrombophilias is that they can cause thrombosis in any vascular bed; therefore they are an important cause of ischaemic stroke in young individuals, thrombotic myocardial infarction and placental dysfunction. They can also, by immunological mechanisms, cause recurrent first-trimester loss.

To detect antiphospholipid antibodies, three laboratory tests are required, and it is important to do all three as many affected individuals are positive only for one assay. The tests are lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and anti-β2-glycoprotein-1 antibodies and the guidelines from the ISTH describe best practice. The tests must be repeated 12 weeks later because transient antiphospholipid antibodies can occur.

Other testing to consider for other rare causes of acquired thrombophilia

A full blood count is an important component of thrombophilia testing, to detect the rare cases of myeloproliferative disorders. Protein electrophoresis is a consideration as the presence of a monoclonal gammopathy may rarely be associated with a prothrombotic tendency. Lastly paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) screening should be considered especially in those with a cytopenia.

PNH is a rare, acquired clonal disorder of the bone marrow that leads to decreased production of the glycosylphosphatidylinositol anchors, resulting in red cells being susceptible to complement-mediated lysis. The resulting haemolysis can lead to further complement activation, platelet activation and vascular inflammation, resulting in VTE being the most common cause of mortality in PNH.

Table 2. Essential Components of Thrombophilia testing in 2024

Inherited	
Heterozygous Factor V Leiden Mutation (FVR506Q)	Mutation in Factor V gene confers resistance to activated protein C and increases thrombosis risk sevenfold
Heterozygous Prothrombin 20210 Mutation	Elevated prothrombin levels due to mutation increase risk by 2-3x
Heterozygous Protein C Deficiency	Rare mutations reduce the function or production of protein C, an inhibitor of coagulation together with Protein S, increasing thrombosis risk around approximately 10-20 fold
Heterozygous Protein S Deficiency	Rare mutations reducing function or production lead to increased risk of around 10-20 fold
Hereditary Antithrombin Deficiency	Reduced function or production of antithrombin
Dysfibrinogenaemia	Very rare prothrombotic mutation thought to confer high thrombosis risk
Acquired	
Antiphospholipid Antibodies (aPL)	Variable risk of venous or arterial thrombosis due to the persistent presence of any one or a combination of anti-cardiolipin, lupus anticoagulant, or anti β2-glycoprotein I antibodies. Antiphospholipid syndrome is due to the presence of persistent aPL antibodies and/or certain pregnancy complications
Full Blood Count, Calcium and Liver Function Test, JAK-2 & other markers of MPD if available	Variable risk of thrombosis due to the presence of cancer or myeloproliferative disease
Other rare considerations: • Screening for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria • Protein electrophoresis for the oc-casional monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS) or due to myeloma	

Declaration of conflict of interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Bibliografía

1. Virchow, R. (1856). "Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion". Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin (in German). Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn. pp. 219–226.Matzdorff AC, Bell WR (1998). Thrombosis and embolie (1846–1856). Canton, Massachusetts: Science History Publications. ISBN 0-88135-113-X.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital. NG89. 2018, https://www.nice.org.uk/guidance/ng89.
3. Baglin T. Inherited and acquired risk factors for venous thromboembolism. Semin Respir Crit Care Med 2012; 33: 127e37.
4. Shaboodien R, Stansby G, Hunt BJ, Agarwal R. Unprovoked venous thromboembolism: assess for cancer. Lancet Oncol 2012; 13: 973e4.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. CG158. 2020, https://www.nice.org.uk/guidance/ng158.
6. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, Lang E, Moll S, Myers T, Bhatt M, Chai-Adisaksopha C, Colunga-Lozano LE, Karam SG, Zhang Y, Wiercioch W, Schünemann HJ, Iorio A. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. Blood Adv. 2023 Nov 28;7(22):7101-7138. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010177. PMID: 37195076; PMCID: PMC10709681.
7. Deloughery TG, Hunt BJ, Barnes GD, Connors JM; WTD Steering Committee. A call to action: MTHFR polymorphisms should not be a part of inherited thrombophilia testing. Res Pract Thromb Haemost. 2022 Jun 8;6(4):e12739. doi: 10.1002/rth2.12739. PMID: 35702587; PMCID: PMC9175241.
8. Arachchillage D, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. B J Haem 2022; 198(3): 443-458

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Trombofilia congénita y patología obstétrica. ¿Cuáles son las recomendaciones hoy?

Congenital thrombophilia and obstetric pathology: What are the recommendations today?

Soledad Molnar.

Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba; Argentina.

soledadmolnar@curf.ucc.edu.ar

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN II - TROMBOFILIA II

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 312-317
Octubre 2024

Palabras claves: trombofilia hereditaria, abortos recurrentes, complicaciones del embarazo.

Keywords: hereditary thrombophilia, recurrent pregnancy losses, pregnancy complications.

Historia de trombofilia y complicaciones obstétricas

El término trombofilia hereditaria (TH) define a una condición genética con predisposición a desarrollar tromboembolismo venoso. La primera descripción de TH causada por deficiencia de una proteína anticoagulante fue realizada por Egeberg en 1965[1], en un grupo familiar con trombosis venosa recurrente, encontrándose un déficit de antitrombina (AT). Luego, en 1976, se aisló Ia proteína C (PC) como factor anticoagulante, describiéndose el primer paciente con deficiencia de ésta y trombosis; y en 1984, se reportó en varias familias Ia deficiencia de proteína S (PS). En 1994 se descubre el Factor V Leiden (FVL) y dos años después la mutación en el gen de la protrombina G20210A (PT20210)[2]. Otros polimorfismos fueron descriptos en el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y metilentetrahidrofolatoreductasa (MTHFR). Estos polimorfismos son de alta prevalencia, polimorfismo del PAI-1 frecuencia en la población: 50% 4G/5G y 25% 4G/4G, y polimorfismo de MTHFR C667T frecuencia en la población: 40% heterocigota y 10% homocigota, pero actualmente se conoce que carecen de utilidad clínicas y no deben ser in incluidos en el screening de TH[2].

Pero, ¿cómo llegamos a la búsqueda de trombofilias hereditarias en la patología obstétrica?

En 1983 se define por primera vez el Síndrome Antifosfolípido (SAF), una condición adquirida, en la cual se observa predisposición a trombosis y complicaciones obstétricas, la cual puede beneficiarse con terapéutica antitrombótica.

Con la idea de prevenir complicaciones gestacionales, y al ser la TH una condición relativamente nueva, se extrapolan los beneficios obtenidos en las mujeres con SAF y comienzan a reportarse estudios diagnósticos y terapéuticos evaluando el rol de TH en esta población. La hipótesis que genera el estudio de TH a nivel obstétrico, es el mecanismo de hipercoagulabilidad que puede interferir en la interfase materno-fetal causando reducción de la perfusión vascular, microtrombosis e isquemia placentaria, manifestándose clínicamente como situaciones que pueden ir desde la pérdida temprana del embarazo

hasta complicaciones placentarias tardías.

De esta manera empiezan a surgir las primeras publicaciones, evaluando tanto prevalencia de TH en mujeres con complicaciones obstétricas, así como tratamiento antitrombótico para prevenir abortos o complicaciones vasculares en mujeres con TH. Estos estudios fueron mayormente retrospectivos, metodológicamente insuficientes, con controles históricos, no registrados, pero llevan a que en las guías de ACCP en2001[3] y 2004[4] recomienden el estudio de TH y su tratamiento en esta población (grado de recomendación 2 C).

Evolución de las recomendaciones desde 2010 a la actualidad

A partir del año 2010 mejora la calidad de las publicaciones, incluyendo estudios prospectivos de cohorte, y ensayos clínicos randomizados.

Sin embargo, los resultados de los trabajos son de alta heterogeneidad, debido a la falta de consenso en cuanto a definiciones, tanto de patología obstétrica (¿a qué llamamos aborto temprano o recurrente?), como de trombofilia hereditaria (se continúan evaluando polimorfismos como MTHFR C667T y/o PAI-1 a pesar de que su asociación con complicaciones gestacionales no está establecida).

Para interpretar correctamente los resultados publicados, es importante evaluar definiciones, criterios de inclusión y de exclusión. Aborto o pérdida de embarazo recurrente (PRE) se refiere tres o más pérdidas consecutivas de embarazo[5] dos o más con confirmación ecográfica o histológica[6]. Algunos consideran aborto hasta semana 20 de gestación, y otros hasta semana 24. Las complicaciones gestacionales mediadas por la placenta incluyen preeclampsia (PE), desprendimiento prematuro de placenta normoinserta o abruptio placentae (DPPNI), restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), pequeño para edad gestacional (PEG) y muerte fetal intraútero (MFI).

Con respecto a que trombofilias hereditarias, al día de la fecha, el screening incluye cinco estudios: deficiencia de antitrombina, proteína S y C, y las mutaciones con ganancia de función PTG20210A y RPCA/FVL, que afectan o bien la vía anticoagulante o la procoagulante respectivamente[7].

En 2016, Skeith y colaboradores[8], publicaron un meta-análisis que resume los últimos estudios controlados randomizados evaluando el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) para prevenir pérdidas de embarazo en 483 mujeres con TH. Los datos se analizaron con intención de tratar. En la tabla 1 se muestran los estudios incluidos en el meta-análisis y sus características principales. Los resultados mostraron que no había diferencia en tasa de nacidos vivos en grupo control y grupo HBPM. Debido a alta heterogeneidad, *I2* 91.9%, se realizó un sub-análisis excluyendo los estudios de un solo centro. Esto mejoró la heterogeneidad al 12.9%, con una tasa de nacidos vivos de 83.5% para las mujeres que recibieron HBPM profilaxis y 82.4% grupo control (no significativo). Cuando se evaluaron de acuerdo al evento: aborto tardío (> 10 semanas) n 308, y ≥2 o más abortos tempranos (< 10 semanas) n 66, tampoco hubo diferencias.

En 2022, otro meta-análisis de Yen y colaboradores[9], evaluó tasa de nacidos vivos y reducción de eventos obstétricos adversos en pacientes con TH que recibieron HBPM comparados con grupo control en un mayor número de pacientes, pero incluyendo no solo estudios controlados randomizados sino también estudios de cohorte. Si bien reportaron una mayor tasa de nacidos vivos en la rama de TH y tratamiento con HBPM, cuando se excluyeron los estudios de cohorte, y se realizó la evaluación estadística sólo sobre los estudios controlados randomizados, no hay diferencia entre la rama control y la que recibió tratamiento con HBPM. Es de notar que si bien esta publicación aparece 8 años después del meta-análisis de Skeith[8], solo incluye 2 estudios más, uno publicado 2020 que solo evalúa FVL en complicaciones obstétricas[10], y el estudio FRUIT[11], en el cual el *outcome* primario no es nacidos vivos, razón por lo cual no está incluido en el meta-análisis de 2016. Esta escasez de estudios muestra la dificultad de realizar ensayos randomizados en esta población.

Ambos meta-análisis tiene limitaciones similares: el número de pacientes incluidos es pequeño, no se puede evaluar subgrupos de trombofilia, y algunos estudios incluyen rama de control con aspirina (AAS), lo cual no pueden descartar que el efecto de AAS mitigue los efectos del grupo control.

Intentando responder esta misma pregunta, en 2022[12], Shehata y colaboradores evaluaron prevalencia de TH en mujeres con PRE en un meta –análisis de estudios retrospectivos. La prevalencia de FVL y PT 20210 heterocigota en mujeres con ≥ 3

abortos primer trimestre fue similar que la reportada en población normal. No se evaluaron otras TH.
En 2023 se conocieron finalmente los resultados del ALIFE 2[13]. Es un estudio randomizado multicéntrico controlado que incluyó mujeres con TH y pérdida recurrente de embarazo, dos o más. Este estudio surge del sub-análisis de la población de 47 mujeres con TH del estudio ALIFE que sugirió un beneficio en términos de nacidos vivos con el tratamiento con HBPM.
Se randomizaron326 mujeres, entre agosto 2012 y enero 2021. Sólo se incluyeron mujeres con FVL, PT20210, PC, PS, AT, o alguna combinación de ambas (Tabla 2). El 82% eran heterocigotas para FVL o PT 20210. El grupo de estudios recibió HBPM a dosis profiláctica (enoxaparina, dalteparina, nadroparina, tinzaparina), y el grupo de control tratamiento estándar. El 73% recibió enoxaparina. El outcome primario fue la cantidad de nacidos vivos > semana 24 de gestación, y el análisis se realizó con intención de tratar. La tasa de nacidos vivos fue 72% grupo con HBPM y 71% grupo de cuidado estándar (no significativa). Se analizaron subgrupos acordes a edad materna > o < 36, número de abortos previos 2 o ≥ 3, nacidos vivos previos si/no, y no hubo diferencias significativas en ninguno de los grupos.
Con respecto a los *outcomes* secundarios: una sola mujer presentó tromboembolismo venoso en el grupo de HBPM. No hubo diferencias en cuanto a las complicaciones vasculares de la placenta: PE, PEG, DPPNI y parto prematuro por insuficiencia placentaria entre ambos grupos, aunque la prevalencia de estos eventos fue sumamente baja. Tampoco se observaron diferencias en ambos grupos con respecto a sangrado post parto, sangrado mayor y sangrado, lo cual confirma HBPM a dosis profiláctica es una medicación segura durante el embarazo. Aunque si hubo un incremento de sangrado menor en el grupo de HBPM.
Las fortalezas del ALIFE 2 son el diseño y análisis con intención de tratar, población representativa, y la baja tasa de mujeres con pérdida del seguimiento. El ensayo tiene algunas limitaciones: el reclutamiento no fue consecutivo (los investigadores pueden excluir pacientes en los cuales consideran que el tratamiento anticoagulante durante el embarazo es apropiado), hubo 30 pacientes del grupo control que cruzaron y recibieron HBPM (18 de ellos antes de

Tabla 1. Características de los estudios randomizados en mujeres con trombofilia hereditaria y pérdidas recurrentes de embarazo.

n	Edad gestacional al ingreso al estudio	Trombofilia incluida	Criterio de inclusión	Eventos obstetricos		Riesgo relativo (IC 95%)	Estudio de referencia
				Con HBPM	Sin HBPM		
160	8	FVL, PT 20210, PS	1 aborto ≥10 sem	69/80	23/80	0.33 (0.23- 0.46)	Gris y col. 2004
19	5.7	FVL, PT 20210, PS, PC, MTHFR	2 abortos < 32 sem	6/9	10/10	1.47 (0.91- 2.71)	HepASA 2009
47	6	FVL, PT 20210, PS, PC, AT	2 abortos ≤ 20 sem	9/13	20/34	0.85 (0.55-1.47)	ALIFE 2010
10	6	FVL, PT 20210, PS, PC, AT	2 abortos ≤24 sem	5/6	2/4	0.60 (0.17- 1.47)	SPIN 2010
26	5.2	FVL, PT 20210, PS, PC	3 abortos < 13 sem, 2 abortos 13-24 sem, 1 aborto > 24 sem + 1 aborto < 13 sem	13/19	3/7	0.63 (0.22- 1.28)	HABENOX 2011
23	11	FVL, PT 20210, PS, PC, AT	1 aborto > 15 sem	12/12	11/11	Sin eventos	HAPPY 2012
143	11.9	FVL, PT 20210, PS, PC, AT	3 abortos < 10 sem, 2 abortos 10-16 sem, 1 aborto ≥16 sem	60/69	66/74	1.03 (0.90- 1.17)	TIPPS 2014
55	7	FVL, PT 20210, PS, PC, AT	2 abortos < 12 sem, 1 aborto ≥12 sem	27/30	24/25	1.07 (0.88- 1.30)	ETHIG II 2015

Tabla 2. Características de las pacientes incluidas en ALIFE 2[13]

	HBPM	Tratamiento estándar
Edad media en años (DS)	33.5 (5.2)	33.3 (5.3)
≥ 3 pérdidas de embarazo	118 (72%)	110 (68%)
FVL heterocigota/homocigota	95 (58%)/ 5 (3%)	89 (55%)/ 0 (0%)
PT 20210 heterocigota/homocigota	39 (24%)/ 0 (0%)	44 (27%)/ 2 (1%)
Deficiencia de antitrombina	2 (1%)	5 (3%)
Deficiencia proteína C	5 (3%)	8 (5%)
Deficiencia proteína S	23 (14%)	21 (13%)
Trombofilia combinada	5 (3%)	7 (4%)

semana 12), el no enmascaramiento de los investigadores, utilización de diferentes tipos de HBPM y la definición de aborto recurrente demasiado amplia. Sin embargo, sumado a la evidencia mencionada previamente, esta publicación confirma la recomendación de no estudiar ni tratar mujeres con TH y pérdidas recurrentes de embarazo.

Situaciones que aún nos quedan por responder

Hay dos situaciones en trombofilia hereditaria y obstetricia dónde las respuestas no son tan claras.

Una, son las trom bofilias de alto riesgo (AT, homocigotas FVL o PT 2010, PC, PS, heterocigotas combinadas). Estas trombofilias debido a su baja prevalencia están sub representadas en los estudios clínicos. Con respecto a la deficiencia de PS, contamos con información del ALIFE 2[13], siendo la tercera TH en frecuencia en la población en este estudio. En relación a deficiencia de antitrombina y embarazo, hay dos trabajos retrospectivos, uno español[14] y otro de Beijíng[15]: 13 mujeres, 35 embarazos. Ambos reportaron una alta prevalencia de complicaciones obstétricas en estas pacientes, 57 a 70%. La mayoría de las complicaciones descriptas en ambos trabajos son pérdidas luego de las 20 semanas de embarazo, retraso de crecimiento intrauterino y abruptio placentae. También describieron trombosis en este grupo. Ambos eventos se presentaron mayormente en las pacientes que no tenían tratamiento.

La otra situación dónde la información no es tan clara son las complicaciones vasculares de la placenta. Se entiende que la trombosis puede ser uno de los mecanismos que afecten la interfase materno-fetal, aunque probablemente la etiología de estas complicaciones sea multifactorial.

Si bien la mayoría de las guías no recomienda el screening de TH en estas mujeres, la calidad de evidencia es baja.

En 2014 Rodger y colaboradores[16], realizaron un estudio de cohorte prospectivo, en donde incluyeron 7343 pacientes embarazadas. En este trabajo se trató de demostrar la asociación entre trombofilias hereditarias, FVL y PT 20210, con alteraciones vasculo-placentarias. No hubo relación entre ambas.

Posteriormente, el mismo grupo publicó un meta-análisis[17] donde se evaluaron 963 mujeres, de 8 estudios clínicos randomizado. El 43% de las mujeres tenía TH. Al evaluar el efecto de la HBPM para prevenir complicaciones vasculares placentarias en este subgrupo con trombofilia, la HBPM fue beneficiosa para prevenir nuevos eventos sólo cuando se evaluaron estudios de un único centro, pero no en los estudios multicéntricos.

Otro meta-análisis del grupo español publicado en 2022[18] no encontró beneficio del uso de HBPM para prevenir preeclampsia en la subpoblación de mujeres con trombofilia.

Que nos dicen las guías

La tabla 3 resume las recomendaciones para TH y patología obstétrica.

Recomendaciones finales

Con la información disponible a la actualidad no se recomienda el testeo de trombofilia hereditaria para pérdida recurrente de embarazo.

Tampoco se recomienda el tratamiento con HBPM en mujeres con trombofilia hereditaria con el objetivo de prevenir pérdidas recurrentes de embarazo.

Hacen faltas más estudios con buen diseño para pacientes con trombofilias de alto riesgo, y para evaluar el rol de la trombofilia hereditaria en las complicaciones vasculares placentarias.

Tabla 3. Recomendaciones respecto al estudio de trombofilia hereditaria en obstetricia acorde a las guías.

GUIA	Abortos	Complicación vascular placentaria
ACCP 2012 (19)	≥ 3 abortos: no se recomienda screening para TH (2 C)	Mujeres con TH y complicaciones obstétricas NO se recomienda el uso de HBPM para tratar las complicaciones del embarazo (2 C)
ACOG 2018 (20)	No se recomienda screening de TH para PRE (B)	No se recomienda screening de TH complicaciones placentarias, debido a evidencia insuficiente de que el tratamiento con HBPM pueda ser de utilidad en estos casos (B)
FASGO 2021 (21)	No se recomienda estudio de TH para pérdida de embarazo < 10 semanas (B) ni > 10 semanas (B)	No se recomienda solicitar TH para complicaciones gestacionales asociadas a alteraciones vasculo-placentarias (A)
BSH 2022 (22)	No se recomienda screening de TH en mujeres con PRE (2B)	No se recomienda screening de TH en mujeres con complicaciones obstétricas (2B)
ESHRE 2023 (23)	Dos o más, ≤ 24 semanas. No se recomienda screening de TH en PRE, solo realizar en contexto de investigación o en mujeres con factores de riesgo adicionales para trombosis. (Condicional)	
RCOG 2023 (24)	≥3 abortos 1° trimestre: débil asociación con TH. No se recomienda screening para AT, PC, MTHFR (grado C) Aborto 2° trimestre: estudiar TH: FVL, PT 20210, PS. Mayormente en contexto de investigación (grado C)	

TH trombofilia hereditaria PRE pérdida recurrente de embarazo HBPM heparina de bajo peso molecular FVL Factor V Leiden PT 20210 protrombina 20210 AT antitrombina PC proteína C PS proteína S MTHFR metiltetrahidrofolatoreductasa

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Throm Diath Haemorrh 1965;13:516-530
2. Grand B. Complicaciones gestacionalesy trombofilia. Hematología 2016, 70-98
3. Ginsberg JS, Greer I and Hirsh I et al. Use of Antithrombotic Agents During Pregnancy. CHEST2001; 119:122S–131S.
4. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. CHEST 2004; 126(3 Suppl):627S-644S.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2020; 113:533-535
6. Atik RB, Christiansen OB, Elson J et al. ESHREguideline:recurrent pregnancy loss. Human Reprod Open 2018; hoy004.doi: 10.1093/hropen/hoy004. eCollection 2018
7. Chiasakul T, Bauer KA. The dos, don´ts and nuances of thrombophilia testing. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2023 Dec 8;2023(1):593-599
8. Skeith L, Carrier M, Kaaja R et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia Blood. 2016;127(13):1650-5
9. Chen Y, Wang T, Liu X et al. Low molecular weight heparinand pregnancy outcomes in women with inherited thrombophilia: a systematic review and meta-analysis
10. Karadag C, Akar B, Gönenç G, Aslancan R, Y ılmaz N, Çalıs¸kan E. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33:1934–9
11. de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. J Thromb Haemost. 2012;10:64–72
12. Shehat H, Ali M, Silva-Edge A et al. Thrombophilia screening in women with recurrent first trimester miscarriage: is it time to stop testing?- a cohort study and systematic review of the literature. BMJ Open 2022; 12(7):e059519. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059519.
13. Quenby S, Booth K, Hiller L et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE 2): an international open-label, randomized controlled trial.Lancet. 2023 Jul 1;402(10395):54-61
14. Sabadell J, Casellas M, Alijptas-reig J et al. Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Mar;149(1):47-51. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.12.004
15. Du Z, Zhu T, Peng P eta al. A retrospective study of the management and outcomes of pregnancies with inherited antithrombin deficiency. J Obstet Gynaecol Res 2024 Jul 3. doi:10.1111/jog.16005
16. Rodger MA, Walker MC, Smith GN et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. J Thromb Haemost. 2014 Apr;12:469-78
17. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials..Lancet. 2016;388: 2629-264
18. Cruz-Lemini M, Vásquez JC, Ullmo J et al. Low-molecular-weight-heparin for preventionof preclampsia and other placenta-mediaded complications: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2S):S1126-S1144.e17
19. Bates SM , Greer IA , Middeldorp S. et al.VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians (ACCP) Chest 2012;141 (2 Suppl):e691S-e736S.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Obstetrics ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018 Jul;132:18-34.
21. www.fasgo.org.ar./Novedades/Consenso: Trombofilia y embarazo. F.A.S.G.O. 2021
22. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A et al. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline..Br J Haematol. 2022;198(3):443-458.
23. https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss. 2023
24. Regan L, Rai R, Saravelos S, Li TC Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recurrent MiscarriageGreen-top Guideline No. 17.BJOG. 2023 Nov;(12):9-39.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Tratamiento de eventos arteriales en Sindrome Antifosfolípido.

Treatment of arterial events in Antiphospholipid Syndrome

Patricia Casais.

Sección Hematología, Hospital Bernardino Rivadavia / Centro de Hematología Pavlovsky. Bs. As; Argentina.

pcasais@hotmail.com

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN II - TROMBOFILIA II

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 318-321
Octubre 2024

Palabras claves: síndrome antifosfolipido, accidente cerebrovascular, anticoagulación.

Keywords: antiphospholipid syndrome, stroke, anticoagulation.

Introducción

El síndrome antifosfolípido trombótico (SAF) es una trombofilia autoinmune adquirida caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos persistentes (aPL): anticoagulante lúpico (LA), anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I (aβ2GP1) y una diversidad de manifestaciones clínicas que incluyen trombosis venosa, arterial y/o microvascular[1].

La prevalencia de las manifestaciones arteriales del SAF es de 20-37% según estudios observacionales[2-3]. El accidente cerebro-vascular (ACV, 20-26%), el accidente isquémico transitorio (AIT, 11%) y el infarto agudo de miocardio (IAM, 5%) son las presentaciones clínicas más frecuentes del SAF arterial (SAFa)[2-3]. Entre los pacientes menores de 50 años que presentan ACV o AIT, la prevalencia de aPL es de 17% (rango 2%-56%) y 12% (rango 2%-45%), respectivamente[4].

El compromiso de otros territorios (a. retina, renal, mesentérica) ocurren con menor frecuencia[5].

Evaluación Clínica:

La evaluación clínica del paciente con SAFa requiere la valoración de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos y el perfil de los Ac. Antifosfolípidos (LA vs. Anticuerpos de fase sólida; número de anticuerpos positivos). De acuerdo con la reciente clasificación de ACR/EULAR, los pacientes con trombosis arterial sin factores de riesgo cardiovascular tendrían más "probabilidad" de ser clasificados como SAF que aquellos con factores de riesgo cardiovascular (a los primeros la clasificación les otorga 4 puntos mientras que a los segundos les corresponden 2 puntos)[6].

Sin embargo, la presencia de factores de riesgo cardiovascular, se ha asociado con riesgo de trombosis y de recurrencia. El global APS score (GAPSS) y el adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) son scores validados que incluyen dos factores de riesgo cardiovascular clásicos (hiperlipidemia e hipertensión arterial) y el perfil de los aPL (el GAPSS considera los 3 anticuerpos "criterio" y añade los Ac. Anti-Protrombina/Fosfatidil-Serina,

mientras que el aGAPSS sólo considera los aPL "criterio")[7]. Ambos scores permiten identificar pacientes con alto riesgo de un primer evento trombótico y también de recurrencia. Diversos estudios observaron que los pacientes con trombosis arterial presentaban un score mayor que los pacientes con trombosis venosa[8-10].

Tratamiento antitrombótico:

El desafío de la terapéutica antitrombótica en SAF arterial está dado, por un lado, por el alto riesgo de recurrencia intra-tratamiento anticoagulante (que ha llevado a proponer alto rango de anticoagulación, y/o a la asociación de anticoagulantes y agentes antiplaquetarios), por el riesgo de sangrado asociado con dicho tratamiento y por los factores de riesgo propios del paciente.

El tratamiento antitrombótico en pacientes con SAFa ha sido motivo de estudio y controversia desde hace muchos años. Hace 20 años se llevaron a cabo los estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de los agentes antiplaquetarios y de diferentes intensidades de anticoagulación con dicumarínicos. Brevemente, el estudio APASS (Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study), que incluyó 1770 pacientes con antecedentes de ACV randomizados a aspirina (325 mg/d) o warfarina (RIN deseado 1.4-2.8) evaluó la prevención de la recurrencia y la muerte con ambos esquemas. No observó diferencias entre los pacientes aPL positivos (única determinación) y los negativos (N=720, 41% y N= 1.050, 59%, respectivamente) luego de 2 años de seguimiento[11-12].

Los dos estudios randomizados que evaluaron el tratamiento con warfarina con mayor intensidad de anticoagulación (RIN >3)[13-14] observaron que la mayor intensidad de la anticoagulación no se asoció con menor incidencia de eventos trombóticos, independientemente de la localización del evento inicial (pacientes con trombosis arterial fueron 23% y 40%, respectivamente). No hubo diferencias en los sangrados mayores en ninguno de los estudios.

Un meta-análisis de 11 estudios que incluyeron 534 pacientes que presentaron 89 recurrencias trombóticas arteriales (16.7%)[15] concluyó que la combinación de dos agentes antiplaquetarios o de warfarina con un antiagregante plaquetario se asociaron con menor riesgo de trombosis arterial recurrente (RR: 0.29 IC95% 0.08-1.07 y RR: 0.59 IC 95% 0.28-1.27, respectivamente) comparados con la terapia antiagregante con un único agente. Similares conclusiones reportaron Bala y col.[16] aunque señala que la mayoría de los estudios son pequeños, con alto riesgo de sesgo.

Se encuentra en curso un registro patrocinado por la ISTH que pretende evaluar el uso de una y otra alternativa terapéutica en pacientes con SAF y ACV en el "mundo real"[17].

Los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs) hasta el momento no han demostrado eficacia en este escenario[18-21]. El estudio TRAPS que randomizó pacientes con SAF triple positivos a rivaroxabán (20 mg/d) o warfarina (RIN 2.0-3.0) fue finalizado prematuramente por aumento de eventos arteriales en el grupo rivaroxaban (7 eventos versus ninguno con dicumarínicos). El punto final compuesto de tromboembolismo, hemorragia mayor y muerte vascular ocurrió en 13 pacientes en el grupo rivaroxabán versus 2 pacientes en el grupo warfarina (HR 7.4 IC 95% 1.7-32.9; p = 0.008)[19]. El estudio ASTRO-APS que comparó apixaban (inicialmente a dosis de 2.5 mg c/12hs, luego enmendado a 5 mg c/12 hs) versus warfarina también fue finalizado por aumento de eventos arteriales en el grupo apixaban (6 eventos versus ninguno en el grupo warfarina[21]).

La recurrencia de eventos arteriales, específicamente ACV, fue mayor con DOACs que con warfarina; sin diferencias en la incidencia de hemorragia mayor en ambos grupos de tratamiento. Un metaanálisis (22) identificó los factores de riesgo para recurrencia arterial en pacientes tratados con DOACs: triple positividad y sexo femenino; sin embargo, el antecedente de historia personal de trombosis arterial no fue significativo. Ninguna de estas características se asoció con recurrencia de tromboembolismo venoso o sangrado mayor.

Si bien el ACV y AIT son las principales manifestaciones clínicas del SAFa, otras alteraciones neurológicas se relacionarían con isquemia cerebral en pacientes con SAF. Entre ellas, ha cobrado importancia el estudio de las hiperintensidades de la sustancia blanca evaluadas por resonancia magnética, que se consideran de origen isquémico (daño de pequeños vasos) y que se asocian con ACV, deterioro cognitivo, demencia y muerte.

El estudio RISAPS (Rivaroxaban for stroke patients with antiphospholipid syndrome) es un ensayo fase IIb prospectivo, aleatorizado, controlado, de no inferioridad, abierto y de prueba de principio que

comparará rivaroxaban 15 mg cada 12 hs. versus warfarina (rango deseado: 3.0-4.0) en pacientes con SAFa[23] y como punto final subrogado evaluará los cambios en la sustancia blanca. La hipótesis es que las altas dosis de rivaroxaban serían una alternativa segura y eficaz al tratamiento con warfarina y rango elevado (RIN >3).

Terapias adyuvantes

La compleja fisiopatología y las diferentes manifestaciones clínicas del SAF sugieren que, tal vez, la anticoagulación sea sólo una parte del abordaje terapéutico[5, 24].

Las plaquetas[25], la inflamación[26-27], el complemento[28-29], entre otros, jugarían un rol en el desarrollo de los eventos trombóticos en el SAF y todos ellos han sido o son potenciales blancos terapéuticos.

La hidroxicloroquina (HCQ) tiene efectos inmunomodulares y anti-inflamatorios y ha demostrado eficacia como adyuvante en pacientes con SAF trombótico[5,30]. El déficit de vitamina D es frecuente en pacientes con SAF; estudios in vitro han demostrado que la vitamina D inhibe la expresión del factor tisular endotelial mediada por aβ2GPI[24]. Las estatinas, por su parte, reducen la disfunción endotelial, mejoran la estabilidad de las placas, reducen la inflamación y el estrés oxidativo[24]. Un estudio retrospectivo observó que la asociación de estatinas a la terapia anticoagulante disminuía la recurrencia trombótica[31]. Sin embargo, las recomendaciones para el uso de estos agentes están restringidas a SAF trombótico refractario (HCQ) y a pacientes con déficit de vitamina D o hiperlipidemia (vitamina D y estatinas, respectivamente)[32].

Existe un gran número de agentes en estudio con diferentes blancos: agentes biológicos (rituximab, belimumab, entre otros), inhibidores del complemento, coenzima Q10, entre otros[32].

En conclusión, en los pacientes con SAF y ACV las recomendaciones de tratamiento actuales (32-34) sugieren anticoagulación con anti-vitamina K (RIN 2.0-3.0), agregar un agente antiplaquetario en pacientes con factores de riesgo vasculares adicionales y sin factores de riesgo de sangrado; desaconsejan tanto el uso de DOACs (tratamiento o profilaxis secundaria) como el de un único agente antiplaquetario. En pacientes que no pudieran recibir AVK, se sugiere doble antiagregación.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006; 4:295–306
2. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. Lupus 2009;18(10):889–93
3. Sevim E, Zisa D, Andrade D, et al. Characteristics of patients with antiphospholipid antibody positivity in the aps action international clinical database and repository. Arthritis Care Res. 2022; 74:324–35
4. Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, et al. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review. Ann Rheum Dis. 2015;74: 2028–33
5. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, et al. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. Thromb Res. 2021;198:213-21
6. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. Arthritis Rheumatol. 2023;75:1687–1702
7. Sciascia S, Sanna G, Murru V. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. Rheumatology. 2013; 52:1397–1403
8. Sciascia S, Radin M, Sanna G, et al. Clinical utility of the global anti-phospholipid syndrome score for risk stratification: a pooled analysis. Rheumatology 2018; 57 (4):661–65
9. Pengo V, Sarti L, Antonucci E, et al. Patients with antiphospholipid syndrome and a first venous or arterial thrombotic event: clinical characteristics, antibody profiles and estimate of the risk of recurrence. Clin Chem Lab Med. 2024 2;62(9):1870-76
10. Barilaro G, Esteves A, Della Rocca C, et al. Predictive value of the adjusted Global Anti-Phospholipid Syndrome Score on clinical recurrence in APS patients: a longitudinal study. Rheumatology (Oxford). 2023 3;62(4):1576-85
11. APASS Investigators. Antiphospholipid Antibodies and Subsequent Thrombo-occlusive Events in Patients with Ischemic Stroke. JAMA. 2004; 291(5): 576–84
12. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM. et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med.2001; 345:1444-51

13. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome, NEJM 2003; 349(12):1133–38

14. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of highintensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). J Thromb Haemost 2005;3(5):848-53

15. Attachaipanich T, Aungsusiripong A, Piriyakhuntorn P, et al. Antithrombotic therapy in antiphospholipid syndrome with arterial thrombosis: a systematic review and network meta-analysis. Front. Med. 2023;10:1196800

16. Bala MM, Celinska-Lowenho M, Szot W, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 10. Art. No.: CD012169

17. Registry on Augmented Antithrombotic Treatment Regimens for Patients With Arterial Thrombotic APS. https://redcap.isth.org/surveys/?s=9RC8EEDPX3

18. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. Lancet Haematol. 2016;3: e426–e36.

19. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018;132: 1365–71.

20. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. Ann Intern Med. 2019;171: 685–94.

21. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. Blood Adv. 2022;6: 1661–70

22. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, et al.Direct oral anticoagulants vs vitamin-K antagonists in thrombotic antiphospholipid syndrome: meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2023;8(1):16–30

23. Mittal P, Gafoor R, Sayar Z, ey al. Rivaroxaban for stroke patients with antiphospholipid syndrome (RISAPS): protocol for a randomized controlled, phase IIb proof-of-principle trial. Res Pract Thromb Haemost. 2024 Jun 5;8(5):102468.

24. Manning JE, Arachchillage DJ. Dilemmas in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost. 2024;22(8):2156-70

25. Tohidi-Esfahani I, Mittal P, Isenberg D, Cohen H, Efthymiou M. Platelets and Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. J Clin Med 2024, 13, 741-59

26. Arantes FT, Mazetto BM, Saraiva SS, et al. J Thromb Thrombolysis. 2020;50(4):772-81

27. Salet DM, Bekkering S, Middeldorp S, van den Hoogen LL. Targeting thrombo- inflammation in antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost. 2023;21(4):744-57

28. Chaturvedi S, Brodsky RA,McCrae KR. Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. Front. Immunol. 201910:449

29. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. Semin Immunopathol. 2022;44(3):347-62

30. Arachchillage DJ, Laffan M, Pericleous C. Hydroxychloroquine as an Immunomodulatory and Antithrombotic Treatment in Antiphospholipid Syndrome. Int J Mol Sci 2023; 24:1331-42

31. Kwon OC, Park YB, Park MC. Effect of statins on the prevention of recurrent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford). 2022; 61:1548–55

32. H. Cohen, M.J. Cuadrado, D. Erkan, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. Lupus 2020; 29: 1571–93

33. Arachchillage DJ, Platton S, Hickey K, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. Br J Haematol 2024; 00: 1–26 https://doi.org/10.1111/bjh.19635

34. Zuily S, Cohen H, Isenberg D, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: guidance from the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. J. Thromb. Haemost 2020;18: 2126–37

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Bloqueo de doble vía en accidentes cerebrovasculares isquémicos. En qué pacientes considerar rivaroxaban 2.5 mg cada 12 horas más aspirina 100 mg diarios?

Combined coagulation and antiplatelet blockade. Which patients may benefit more of low dose of rivaroxaban and aspirin combination?

Sebastian Ameriso[1], Jorge Korin[2].

[1] FLENI. Bs. As; Argentina
[2] Sanatorio de los Arcos. Bs. As; Argentina

jkorin2009@hotmail.com

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN III - ACV ISQUÉMICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 322-324
Octubre 2024

Palabras claves: Accidente cerebrovascular, Rivaroxaban, Aspirina.

Keywords: Stroke, ESUS, Rivaroxaban, Aspirin.

Resumen
La combinación de doble bloqueo de coagulación y activación plaquetaria empleando rivaroxaban y aspirina, que ha demostrado efectiva reducción de ACV isquémico en cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica, es una opción atractiva en patologías con ambos componentes involucrados como el ESUS o al menos en fallos de doble antiagregación y ACV recurrentes.

Summary
Double infra-regulation of coagulation and platelet activation with rivaroxaban and aspirin, previously shown as an effective way of reducing ischemic stroke in stable coronary disease and peripheral arterial disease, is an attractive option in recurrent stroke prevention for ESUS or deserves at least be considered for failure of double antiplatelet therapies.

El accidente cerebrovascular isquémico obedece a distintas perturbaciones oclusivas de la vasculatura intra o extracerebral. Las recomendaciones terapéuticas varían según la etiología, no siempre fácil de precisar. En líneas generales, la patología aterotrombótica es indicación de aspirina o clopidogrel ante intolerancia a la misma, admitiéndose doble antiagregación con ambos agentes por tiempos limitados; la de causa cardioembólica debe recibir anticoagulantes orales directos o dicumarínicos o ante contraindicación para ambos, cierre de la orejuela auricular izquierda; la patología valvular o trombótica en cavidades cardíacas, dicumarínicos y el ACV presuntamente cardioembólico pero de causa indeterminada (ESUS), antiagregación plaquetaria[1,2]. El seguimiento de los pacientes que reciben antiagregantes muestra que es más efectiva e importante en el primer año posterior al evento pero que a largo plazo un porcentaje de ellos recurre, requiriendo

cambio del agente antitrombótico o asociaciones de drogas[3]. El ESUS es un concepto relativamente reciente que define un ACV isquémico no lacunar en ausencia de estenosis intra o extracraneana ≥50% de la luz en la arteria relevante, cardioembolia demostrable clásicamente u otra causa específica. Representa un 17% de los ACV isquémicos y tiene una tendencia a la recurrencia anual del 5%. Clínicamente es sospechable ante enfermedad aterotrombótica coronaria o arterial periférica más algún criterio ecocardiográfico como hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia valvular mitral o aórtica, estenosis aórtica, agrandamiento auricular izquierdo, foramen oval permeable pero no candidato para cierre, o un criterio electrocardiográfico como hipertrofia ventricular izquierdo o la fuerza aumentada de la onda P en derivación V1 o un criterio de laboratorio como aumento de pro-BNP o una recurrencia bajo doble antiagregación plaquetaria[3,4]. Este concepto de una miocardiopatia atrial no necesariamente productora de fibrilación auricular pero con capacidad cardioembólica es particularmente interesante porque requeriría como tratamiento antitrombótico anticoagulantes que son más efectivos en territorios con enlentecimiento circulatorio que los antiagregantes plaquetarios más útiles en territorios de alto velocidad de flujo y turbulencias por estenosis[5].

En esta entidad cuatro estudios con DOACs entre 2018 y 2024 no han demostrado beneficio respecto de aspirina como comparador y además produciendo exceso de sangrado[6,7,8,9]. (Tabla 1).

En una reciente revisión se discuten factores de riesgo embólico asociados al ESUS[10].

Surge entonces el concepto de bloqueo de las vías de coagulación con bajas dosis de antitrombóticos y de activación plaquetaria con bajas dosis de aspirina para tratar de aumentar la efectividad de la combinación sin promover excesivo riesgo hemorrágico, iniciado en 2017 con el estudio COM-

Tabla 1. DOACs versus aspirina en ESUS

Estudios	n	Diseño	Resultados primarios	Conclusiones
NAVIGATE-ESUS6	7213	Rivaroxaban 15 mg o aspirina contra placebo	Recurrencia Sangrado > ISTH	Suspensión precoz por falta de beneficio
RESPECT-ESUS7	5390	Dabigatran 110 mg 2xd o aspirina contra placebo Dabigatran 110 mg 2xd y aspirina contra placebo	Recurrencia Sangrado > ISTH	Sin beneficio
ARCADIA8	1015	Apixaban 5 mg o 2.5 mg 2xd contra aspirina	Recurrencia HIC sintomática Sangrado > extracraneano	Suspensión precoz por falta de beneficio
ATTICUS9	352	Apixaban 5 mg 2xd contra aspirina	Nueva lesión por MRI en 12 meses Sangrado >	Suspensión precoz por falta de beneficio

Figura 1. Reducción de ACV isquémico en estudio COMPASS sin aumento del riesgo de ACV hemorrágico

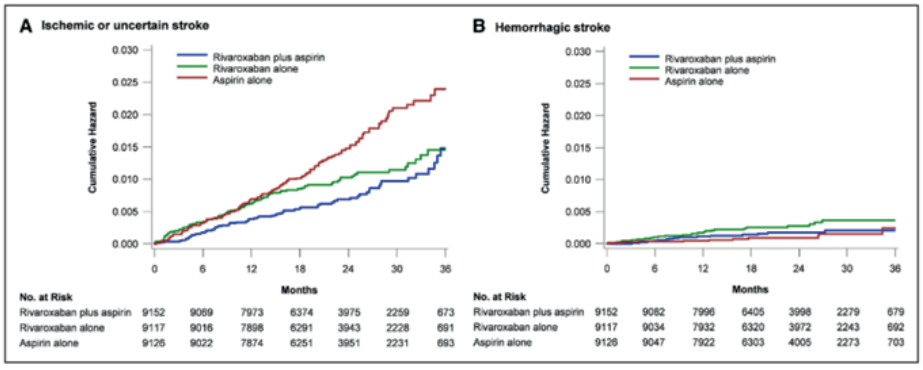


Figure 2. Incidence rates of stroke according to treatment group.
A, Ischemic or uncertain stroke. B, Hemorrhagic stroke.

PASS[11]. Este estudio se realizó en pacientes con arteriopatía periférica y enfermedad coronaria estable. Comparó la combinación de bajas dosis de rivaroxaban más aspirina versus rivaroxaban a dosis intermedias y aspirina en las otras dos ramas. Se demostró una reducción de riesgo de ACV, IAM y muerte del 24% con un NNT de 77 pero más interesantemente para el tema que nos toca, la reducción principal fue por ACV con un 49% menos de eventos respecto de la aspirina. En 2019, un análisis más a fondo de estos datos confirmó que esta reducción se logró sin aumento del riesgo de hemorragia intracraneana y fue independiente de la edad y de factores de riesgo como hipertensión, diabetes o antecedente de ACV[12]. (Figura 1). Esto sugiere el empleo del bloqueo de ambas vías en patologías como ESUS con un presunto componente cardioembólico aún sin definición precisa del espectro del cuadro ni una sugerencia por nuevas guías terapéuticas[14]. Por el momento la indicación más atractiva es para los pacientes con recaída de ACV isquémico bajo doble antiagregación. Se presenta un caso clínico con estas características como ejemplo para la discusión. Una revisión sobre beneficios y riesgos de la combinación de bloqueos de ambas vías aunque enfatizando en pacientes con terapia anticoagulante en dosis completa ha sido presentada en un Educacional de ASH[13] y un comentario sobre las potenciales ventajas del doble bloqueo se publicó recientemente[15]. Estudios futuros en este campo sobre datos epidemiológicos, factores de riesgo para la recurrencia y combinaciones con bajas dosis de anticoagulantes y agentes antiplaquetarios o nuevos blancos terapéuticos de anticoagulación como Factor XI, son necesarios para confirmar estas hipótesis y mejorar la evidencia clínica de la terapéutica a emplear.

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

Bibliografía

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis MC, et al. AHA/ ASA GUIDELINES. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. Stroke 2019. 50; 12, e 344
2. Bir Shyamal, Kelley RE. Antithrombotic therapy in the prevention of stroke. Biomedicines 2021. 9; 1906-1920
3. Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, Labreuche J, Albers GW, TIA registry.org Investigators. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. N Engl J Med 2018. 378; 2182–2190.
4. Rodriguez Lucci F, Ameriso SF, Accidente cerebrovascular embólico de origen incierto. El concepto ESUS. Hematologia 2018. 22; 177-182
5. Guichard JB, Nattel S. Atrial cardiomyopathy. A usual notion in cardiac disease management or a passing fad? JACC 2017 . 70; 6: 756-765
6. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med 2018. 378; 23: 2191-2201
7. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med 2019. 380: 1906-1917
8. Kamel H, Longstreth Jr WT, Tirschwell DL, Kronmal RA, Marshall RS, et al. Apixaban to Prevent Recurrence After Cryptogenic Stroke in Patients With Atrial Cardiopathy: The ARCADIA Randomized Clinical Trial.JAMA 2024. 331: 573-581
9. Geisler T, Keller T, Martus P, Poli K, Serna-Higuita ML, et al. ATICCUS Apixaban versus Aspirin for Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med Evid 2024. 3(1) DOI: 10.1056/EVIDoa2300235
10. Ntalos G, Baumgartner H, Doehner W, Donal E, Edvardsen T, et al. Embolic strokes of undetermined source: a clinical consensus statement of the ESC Council on Stroke, the European Association of Cardiovascular Imaging and the European Heart Rhythm Association of the ESC. European Heart J 2024. 45; 1701-1715
11. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 377: 1319-1330.
12. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, et al. Stroke outcomes in the COMPASS trial. Circulation 2019; 139:1134–1145.
13. Barnes GD. Combining antiplatelet and anticoagulant therapy in cardiovascular disease. Hematology 2020; 642-648
14. Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention. What´s new? Circulation 2019.139; 1131-1133
15. De Luca L. Who may benefit from low-dose rivaroxaban plus aspirin? Practical implications for outpatients with cardiovascular disease. Pol Arch Intern Med 2023; 133: (10): 16566 doi:10.20452/ pamw.16566

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Accidente cerebrovascular isquémico en pediatría

Ischemic stroke in pediatrics

Luis Aversa[1]; Angel Ferrario[2].

[1] Médico Hematólogo Pediatra. Jefe Hematología Fundación Hospitalaria. Consultor Hematología Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia. Instituto FLENI. Bs. As; Argentina. Gerente Médico CSL Behring Argentina.
[2] Médico Neurorradiólogo Intervencionista. Jefe de Servicio de Angiografía Digital y Neurorradiología Intervencionista Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia. Instituto FLENI. Bs. As; Argentina.

laversa0@gmail.com
aferrario@fleni.org.ar

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN III - ACV ISQUÉMICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 325-331
Octubre 2024

Palabras claves: accidente cerebrovascular isquémico, pediatría, tratamiento precoz.

Keywords: ischemic stroke, pediatrics, early treatment.

El accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) se define como la pérdida aguda de la función cerebral secundaria a interrupción del flujo sanguíneo cerebral.

El ACVI fetal o prenatal se define como un evento isquémico, arterial o venoso que ocurre entre la semana 14 de gestación y el inicio del parto. El ACVI neonatal comprende el período entre el parto y el 28 día de vida, y el ACV perinatal, (controvertido en la terminología y clasificación), entre la semana 20 de gestación y el 7 día de vida o entre la semana 28 de gestación y el 7 día de vida. El ACVI en niños ocurre entre el día 28 de vida y hasta los 18 años.

En adultos el ACVI representa el 85% de los casos. En pediatría, exceptuando el período neonatal, el 55% son ACVI y el 45% hemorrágicos. La relación ACVI arterial vs venoso (trombosis de senos venosos cerebrales) en niños es de 3:1.

La incidencia estimada de ACVI arterial en pediatría es de 1.2 a 8 .0 x105 pacientes/año. Esta variación en la incidencia se debe a los diferentes criterios utilizados para su definición y diagnóstico en los estudios realizados[1,2,3,4,5,6].

La edad media de presentación del ACVI en niños es de 2.3 a 5 años de acuerdo con diferentes reportes de la bibliografía, con predominio por el sexo masculino (55 - 62% de los casos)[1,2,3,4].

Con respecto al territorio arterial comprometido, el 75-78% de los ACVI ocurren en la circulación anterior y 22-25% en territorio vertebro basilar (circulación posterior).

La presentación unilateral de los ACVI representa el 72% de los casos[4,5,6].

El 25% de los ACVI en pediatría ocurren en los denominados vasos de gran calibre o tamaño. Se define como la oclusión aguda de los segmentos intracraneales de la arteria carótida interna (ACI), segmentos M1 (primero) o M2 (segundo) de la arteria cerebral media, segmentos A1 o A2 de la arteria cerebral anterior (ACA), el segmento intracraneal de la arteria vertebral (AV), la arteria basilar y los segmentos P1 o P2 de la arteria cerebral posterior (ACP)[3,7,8].

Este compromiso se objetiva con diferentes estudios de neuroimágenes como la angiografía por tomografía computarizada (ATC), angiografía por resonancia magnética (ARM) o angiografía por sustracción digital (ASD)[4,5].

El ACVI en niños se asocia a una alta tasa de morbilidad (60-70%) y de mortalidad (5 - 20%) de los casos, por lo que se debe realizar un diagnóstico temprano y tratamiento precoz con el objetivo de disminuir la mortalidad en la fase aguda y minimizar las secuelas a mediano y largo plazo. En general el tiempo para realizar el diagnóstico en niños con ACVI es mayor a 24 horas, este retraso significa que se pierde el **"período ventana"** para realizar procedimientos adecuados para la reperfusión aguda del territorio cerebral isquémico. Por lo tanto, el diagnóstico de ACVI en niños es una **"emergencia crítica"** ya que la demora en el mismo se asocia a un mayor daño cerebral secundario a isquemia aguda del territorio afectado. Es importante realizar el diagnóstico temprano, idealmente en las primeras 4.5 horas de la presentación de la signo sintomatología aguda para comenzar el tratamiento de inmediato y evitar un mayor daño del territorio cerebral comprometido[3,4,5,8].

Las causas del ACVI en niños pueden ser primarias (idiopático, criptogénico 40-50% de los casos) o secundarias (50-60%). Las causas secundarias más frecuentes son:

Arteriopatías Intracraneales (45-50%). Son arteriopatías inflamatorias focales (Enfermedad de Moyamoya, S. de Moyamoya, arteriopatía focal y segmentaria, arteriopatía cerebral transitoria, etc.).

Cardíacas(30-35%). Cardiopatías congénitas o adquiridas o relacionada a procedimientos invasivos para el diagnóstico y/o tratamiento (en especial cuando el evento isquémico sucede dentro de los 7 días de efectuado el mismo).

Sistémicas (9%): Lupus Eritematoso Sistémico, vasculitis primaria de vasos cerebrales o secundarias, angeítis, metabolopatías congénitas o adquiridas, desórdenes hematológicos (enfermedad drepanocítica), etc.

Arteriopatías Extracraneales (7.5%). Disecciones de arterias cráneo - cervicales, con eventual formación de pseudoaneurismas. En la circulación posterior, estas alteraciones se asocian significativamente con una mayor frecuencia de ACVI recurrentes.

Trombofilia (7%). Congénita: déficit de PC, PS, AT, FV Leiden, Protrombina 20210 y/o adquirida: hiperhomocisteinemia, aumento de lipoproteína (a), presencia de anticoagulante lúpico y/o detección de anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM y anti-β_2-glicoproteína IgG e IgM[3,4,5,6].

Las manifestaciones clínicas del ACVI en niños dependen de la edad del paciente (neonatos versus niños y adolescentes), del tamaño de la zona isquémica, del territorio vascular afectado, si se asocia o no a transformación hemorrágica y eventualmente de la enfermedad subyacente en los ACVI secundarios.

La presentación clínica del ACVI es aguda, con signos neurológicos focales (déficit motor y/o sensitivo) en el 75% de los casos, difusos (alteraciones de la conciencia) en el 54%y sindrome convulsivo en 30% (en neonatos y menores de 6 meses es mayor la frecuencia de convulsiones, 80% en el evento agudo).

Los signos más frecuentes de presentación son hemiparesia en 60% de los casos, afasia y hemianestesia. En algunos pacientes se describen trastornos del movimiento.

El compromiso de arterias de la circulación posterior se asocia a compromiso de pares craneales ipsilateral, ataxia, vértigo, ceguera cortical y paresia contralateral[3,4,5,6].

Para evaluar la gravedad del ACVI existen diferentes parámetros. En adultos se utiliza una escala universal validada (NIHSS), con un puntaje de 0 a 42 (leve < 4, moderado < 16, grave < 25, muy severo ≥ 25). Entre 4 y 25 puntos indica la necesidad de realizar terapia de reperfusión aguda. Si bien indica que tiene valor pronóstico, presenta limitaciones ya que otorga mayor puntuación al territorio de la ACM izquierda versus el territorio derecho, debido al compromiso de distintas funciones corticales y subestima el territorio de la circulación posterior.

Este score se ha validado en niños (PedNIHSS) y la recomendación es utilizar el mismo en pacientes mayores de 2 años[3,9,10].

En cuanto al diagnóstico diferencial, se deben evaluar ciertas alteraciones neurológicas agudas no vasculares que simulan los signos asociados a un ACVI. Se describen en este grupo, la migraña hemipléjica, paresia secundaria a convulsiones (epilepsia), cierto tipo de enfermedades desmielinizantes, encefalopatía aguda tóxica secundaria a drogas (metotrexato), encefalopatía posterior reversible, encefalitis aguda post infecciosa y un grupo de enfermedades neurometabólicas[3,4,5].

Para el diagnóstico de ACVI en pediatría se deben realizar estudios basados en la sospecha clínica de la etiología del cuadro agudo. Se solicitan estudios de laboratorio general; hemograma con recuento de plaquetas, glucemia, ionograma, función renal y hepática, estudio de hemostasia (test de screening), y eventualmente de acuerdo con los antecedentes personales y/o familiares y sospecha diagnóstica; estudio de trombofilia congénita y adquirida. Se indica realizar electrocardiograma para detectar trastornos del ritmo cardíaco.

En cuanto a estudios más específicos y de acuerdo con la sospecha de cardiopatía embolígena como causa del ACVI, se deben realizar ecocardiograma doppler transtorácico, transesofágico (adolescentes) y ecocardiograma doppler transtorácico con burbuja para descartar foramen oval permeable (embolia paradojal, shunt derecha a izquierda).

El shunt es la causa subyacente más frecuentemente detectada en los ACVI criptogénicos tanto en niños como en adultos[11,12].

Las imágenes neurovasculares son fundamentales en la evaluación diagnóstica del ACVI en niños, ya que permite realizar el diagnóstico de certeza, evaluar la necesidad de tratamiento de reperfusión y controlar la eficacia y seguridad de esta modalidad terapéutica (farmacológica y/o intervencionista).

La TAC descarta rapidamente hemorragia cerebral, pero tiene baja sensibilidad y especificidad para detectar isquemia cerebral. La RMN de cerebro permite visualizar de manera objetiva áreas de isquemia, de penumbra, de oclusión de grandes vasos y se asocia a mayor sensibilidad y especificidad para detectar estas alteraciones.

Se deben realizar secuencias de difusión (DWI), mapa de coeficiente aparente de difusión (ADC MAP), secuencias T2 o FLAIR y T2 gradiente Eco (GRE) y/o susceptibilidad magnética (SWI). Las técnicas de reperfusión en RMN permiten evaluar isquemia sin la utilización de material de contraste. También se indica realizar ARM arterial de vasos cerebrales y de cuello[3,4,5,11,12].

El tratamiento del ACVI en niños es una **"urgencia"** y a pesar de que no hay en la actualidad consenso con un número significativo de estudios clínicos aleatorizados en cuanto a la seguridad y eficacia del tratamiento trombolítico (drogas) y /o tratamiento endovascular (trombectomía), existen sugerencias para el uso de estas terapias[12,13,14].

Se utiliza activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) en general en niños mayores de 2 años, con déficit neurológico persistente (Ped NIHSS score ≥ a 4) y compromiso de grandes vasos con diagnóstico objetivo por neuro imágenes, idealmente dentro de no más de las primeras 4-5 horas del inicio del cuadro agudo[13,14].

En los niños menores a 1 año, los niveles fisiológicos de tPA endógenos son menores y los de PAI-1 más altos comparados con los niños mayores de 1 año. Esto implicaría utilizar diferentes dosis de rtPA y/o suplementar con plasma para aumentar los niveles de tPA y lograr el efecto terapéutico deseado[15].

La dosis sugerida de rt-PA endovenoso es de 0.9 mg/kg, 10% en bolo y el 90% restante en infusión de 1-2 horas máximo[3,14,16].

Para el control de laboratorio del tratamiento trombolítico se utilizan TP-APTT-TT y dosaje de fibrinógeno.

El riesgo de hemorragia intracerebral sintomática secundaria al tratamiento trombolítico es bajo (2 a 3%) en diferentes reportes de casos pediátricos en la literatura[3,14,16].

Las contraindicaciones al tratamiento trombolítico son similares a las que se citan en pacientes adultos (tiempo de evolución indeterminado o mayor a 4.5 horas, evidencia de hemorragia intracraneal severa, compromiso isquémico extenso y ya instaurado en TAC cerebral simple, trauma craneoencefálico severo y/o cirugía intracraneal/espinal en los últimos 3 meses, punción arterial de vaso no compresible en los 7 días previos, etc.)[14,16].

La trombectomía mecánica en niños tiene un menor grado de evidencia comparado con los adultos. Hay datos (reportes de casos) para el uso de este tratamiento en niños con ACV isquémico fundamentalmente por compromiso isquémico secundario a obstrucción de grandes vasos. Existen diferentes técnicas de trombectomía y la evolución neurológica en general es buena con una baja tasa de hemorragia cerebral secundaria y de otras complicaciones (vasoespasmo, disección y ruptura de pared arterial). La mayoría de los casos tratados con esta modalidad terapéutica son debido al compromiso de grandes vasos intracerebrales secundarios a embolia de origen cardíaco. Las contraindicaciones son hipo o hiperglucemia no controladas, hipertensión sostenida, trombocitopenia moderada a severa, coagulopatía, alteración severa del medio interno, infarto agudo

severo y extenso secundario en el territorio de la arteria ocluida[17].

El principal objetivo del tratamiento con agentes trombolíticos o trombectomía mecánica es mejorar la perfusión del tejido en penumbra para optimizar el transporte de oxígeno y glucosa en esta zona y evitar las alteraciones metabólicas secundarias con el tratamiento adecuado de la hipertermia y convulsiones.

Se debe controlar la hipertensión arterial que se asocia con mayor mortalidad aguda. La hipotensión arterial aguda secundaria a tratamiento se puede asociar con hipoperfusión cerebral e isquemia, en especial en pacientes con arteriopatías (enfermedad o S. de Moyamoya)[16,17,18].

El tratamiento secundario está indicado para prevenir la recurrencia del evento isquémico[18,19,20].

Las drogas a utilizar, el inicio y duración del tratamiento dependen de la etiología del ACVI, edad y comorbilidades de los pacientes. En los ACVI secundarios a embolia cardíaca o a trombofilia, se sugiere anticoagulación con HBPM y luego anticoagulantes orales. Lo mismo para la mayoría de los casos de disección arterial, controlando el mismo por un mayor riesgo en la frecuencia de hemorragia subaracnoidea. En los ACVI criptogénicos y enfermedad o sindrome de Moyamoya se utilizan antiagregantes plaquetarios (AAS y/o Clopidogrel)[4,5,18,19,20].

Además, en la enfermedad de Moyamoya se realiza cirugía de revascularización cerebral, anastomosis de arteria temporal superficial con arteria cerebral media (bypass ATS-ACM), encefalomiosinangiosis (EMS), encefaloduroarteriosinangiosis (EDAS), pialsinangiosis y combinaciones con la finalidad prevenir nuevos eventos isquémicos[21].

La duración del tratamiento antitrombótico depende de la causa del ACVI. En los ACVI criptogénicos, se sugiere un periodo de 2 años debido a un mayor riesgo de recurrencia durante este periodo[3,18,19,20].

Es ideal contar con unidades de internación especializadas en el diagnóstico y manejo de ACV pediátricos con un equipo multidisciplinario y capacidad instalada para realizar el diagnóstico temprano y utilizar protocolos de tratamientos de reperfusión. Esto se asocia con un mejor pronóstico, menor mortalidad en la fase aguda y menor frecuencia y severidad de las secuelas a mediano y largo plazo.

De este modo y de acuerdo con la expectativa de vida en la Argentina (varones 72 años, mujeres 78 años); también existe alto un costo socio económico en salud de acuerdo con la frecuencia y severidad de las déficits secundarios al ACVI en la población pediátrica. Esto se traduce en dificultades para su desarrollo futuro tanto en el ámbito educativo como en el laboral[22,23].

Presentación de caso de ACV isquémico pediátrico [24,25,26,27,28].

Paciente de 7 años, comienza el 5/9/2019 con un episodio transitorio de parestesias en hemicuerpo izquierdo y paresia crural izquierda distal, que progresa a hemiparesia braquio-crural izquierda el 14/09. ***RMN de Cerebro:*** lesiones isquémicas agudas, occipitales bilaterales, talámica izquierda, hemisferio cerebeloso izquierdo y pedúnculo cerebral derecho (Figura 1). ***Angiografía Digital Cerebral*** 16/09: (Figuras 2 y 3), disección aguda en porción horizontal del segmento V3 de la arteria vertebral izquierda (AVI) y flap de disección en pared inferior con trombo asociado. Se observan émbolos distales múltiples, con oclusión a nivel del tope de la arteria basilar, en segmento P1 de la arteria cerebral posterior derecha y en el segmento P3 de la arteria cerebral posterior izquierda. ***AngioTC:*** (Figura 4), evidencia la presencia de un espolón occipital izquierdo, causa de la disección del segmento V3 de la AVI: Sindrome de Bow-Hunter (SBH).

El SBH o Sindrome Rotacional de la Arteria Vertebral, es provocado por la rotación fisiológica de la cabeza. La causa más frecuente es la compresión extrínseca por una prominencia ósea (espolón occipital izquierdo en este caso).

En pediatría se presenta como un ACVI secundario a la disección de la arteria vertebral.

Tratamiento: anticoagulación con Enoxaparina SC y luego Acenocumarol por vía oral con significativa respuesta clínica.

El 11/10/2019, reingresa con signos de ataxia apendicular y paresia braquial izquierda. ***RMN cerebro:*** (Figura 5), nuevas lesiones isquémicas agudas en hemisferio cerebeloso izquierdo (territorio de la PICA izquierda) y de la arteria cerebral posterior izquierda. ***Angiografía Digital:*** (Figura 6), presencia de dilatación fusiforme del segmento V3 de la AVI, compatible con pseudoaneurisma y oclusión del origen en los segmentos P1 de la arteria cerebral posterior bilateral.

Continuó con tratamiento anticoagulante y posteriormente se realizó neurocirugía descompresiva el 15/01/2020, con drillado de un grueso espolón óseo occipital izquierdo que comprimía la AVI, a nivel de la unión occipito-atloidea. Posteriormente realizó tratamiento antiagregante plaquetario con AAS, 100 mg/día, vía oral.

El 03/02/2024 secundario a traumatismo de cráneo leve, presenta cefalea intensa occipital, náuseas, vómitos, vértigo e inestabilidad en la marcha. ***TAC cerebro:*** (Figura 7), presencia de hematoma en hemisferio cerebeloso izquierdo. El 05/02 se realiza ***Angiografía Digital:*** (Figura 8), muestra una reconstrucción endovascular normal del segmento V3 de AVI y permeabilidad de la arterias basilar y cerebral posterior derecha. La arteria cerebral posterior izquierda, se opacifica a través de la arteria comunicante posterior homolateral.

Presentó buena evolución en el control clínico en su evolución.

Actualmente el paciente se encuentra libre de secuelas, con un desarrollo neurológico cognitivo, motor y sensitivo de acuerdo con su edad cronológica.

Figura 1. RM cerebro.

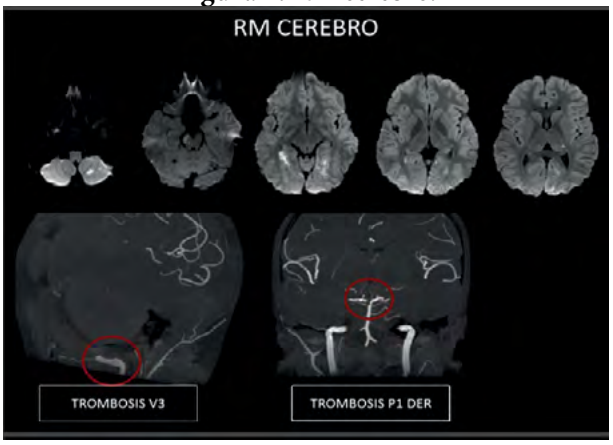


Figura 2. Angiografía digital.

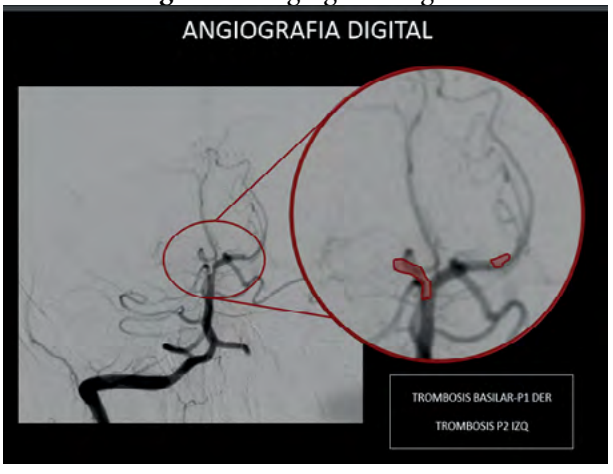


Figura 3. Angiografía digital.

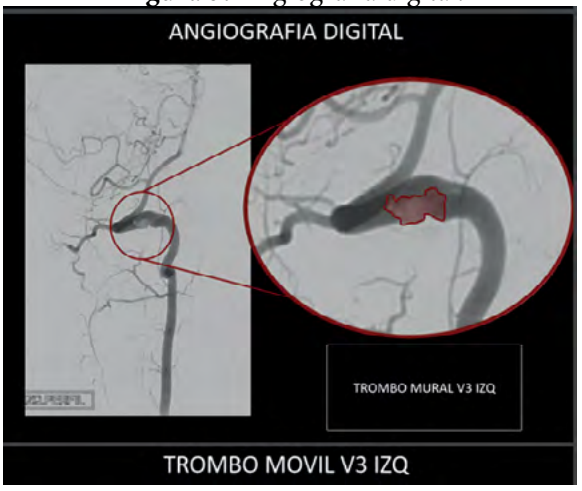


Figura 4. Angiotac

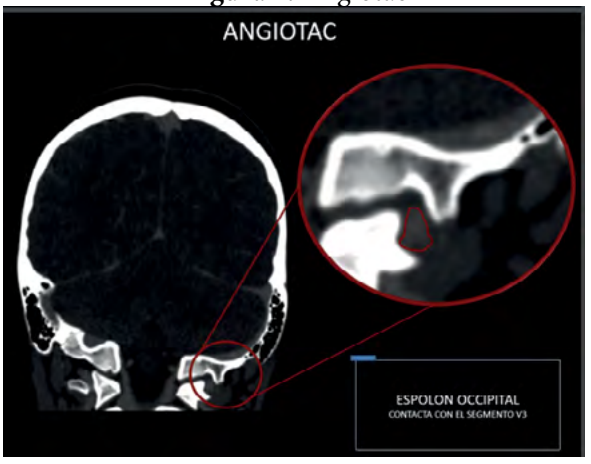


Figura 5. RM cerebral

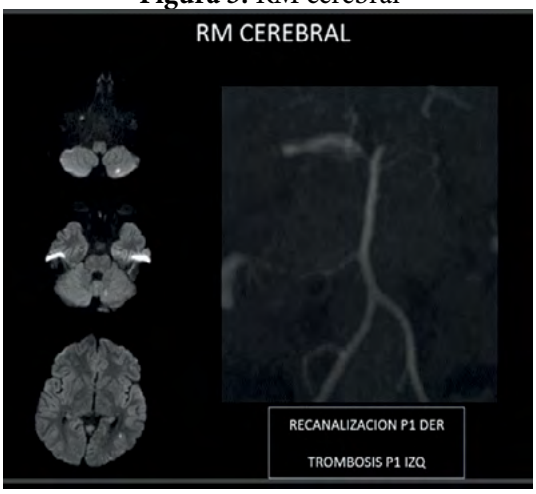


Figura 6. Agiografía digital.



Figura 7 . TAC Cerebro.

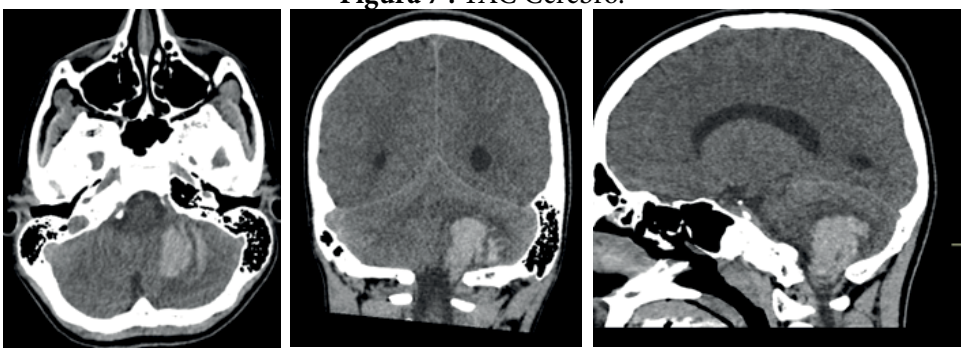
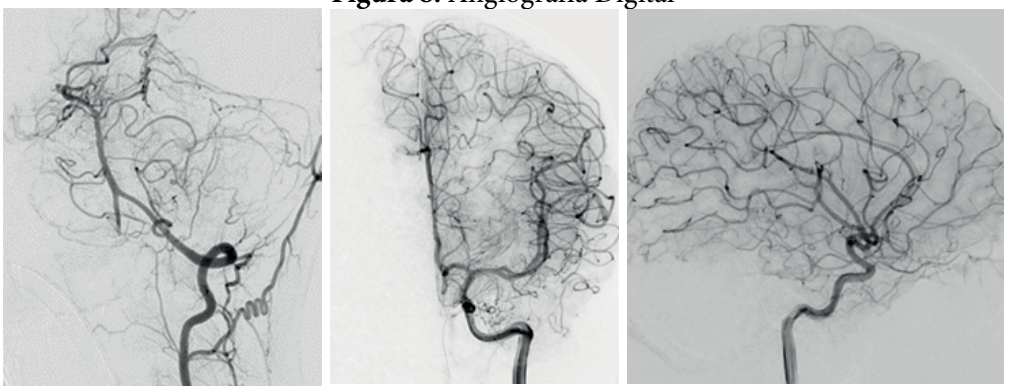


Figura 8. Angiografía Digital



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

Bibliografía

1. deVeber GA, Kirton A, Booth FA y col. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. Pediatr Neurol 2017;69:58-70.
2. Medley TL, Miteff C, Andrews A y col. Australian Clinical Consensus Guideline: The diagnosis and acute management of childhood stroke. Int J Stroke 2019;14:94-106.
3. Buompadre MC, González Rabellino G. Accidente Cerebrovascular Isquémico Arterial Pediátrico. Medicina 2023;83:89-94.
4. Gerstl L, Bonfert M, Heinen F y col. Childhood arterial ischaemic stroke: clinical presentation, risk factors and management. Hämostaseologie 2020; 40:165-73.
5. Fox C. Pediatric Ischemic Stroke. Continuum (Minneap Minn) 2023;29:566-583.
6. Gao L, Lim M, Nguyen D y col. The incidence of pediatric ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Int J Stroke 2023;18:765-72.
7. Bhatia KD, Briest R, Goetti R y col. Incidence and Natural History of Pediatric Large Vessel Occlusion Stroke. A Population Study. JAMA Neurol 2022;79:488-497.
8. Smith WS, Lev MH, English JD y col. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. Stroke 2009;40:3834-3840.
9. Gordon AL, Anderson V, Ditchfield M y col. Factors associated with six-month outcome of pediatric stroke. Int J Stroke 2015;10:1068-73
10. Ichord RN, Bastian R, Abraham L y col. Interrater reliability of the pediatric national institutes of health stroke scale (PedNIHSS) in a multicenter study. Stroke 2011;42:613-7.
11. Sun LR y Lynch JK. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Arterial Ischemic Stroke. Neurotherapeutics 2023;20:633-654
12. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ y col. American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019;50:e51-e96.
13. Janas AM, Barry M, Lee S. Epidemiology, causes, and morbidities of stroke in the young. Curr Opin Pediatr 2023;35:641-64.
14. Kaur N, Patel S, Omoniyi Ayanbadejo M y col. Age-specific trends in intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy utilization in acute ischemic stroke in children under age 18. Int J Stroke 2023;18:469-476.
15. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V y col. Developmental haemostasis Impact for clinical haemostasis laboratories. Thromb Haemost 2006;95: 362-72.
16. Dicpinigaitis AJ, Shapiro SD, Nuoman R y col. Intravenous thrombolysis for treatment of pediatric acute ischemic stroke: Analysis of 20 years of population-level data in the United States. Int J Stroke 2023;18:555-61.
17. Dicpinigaitis AJ, Gandhi CD, Pisapia J y col. Endovascular Thrombectomy for Pediatric Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2022;53:1530-1539.
18. Chung MG, Pabst L. Acute management of childhood stroke. Curr Opin Pediatr 2023;35:648-55.
19. Goldenberg NA, Bernard TJ, Fullerton HJ y col. Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. Lancet Neurol 2009;8:1120-27.
20. Schechter T, Kirton A, Laughlin S, y col. Safety of anticoagulants in children with arterial ischemic stroke. Blood 2012;119:949-56.
21. Miyamoto S, Ogasawara K, Kuroda S y col. Japan Stroke Guideline 2021 for the treatment of stroke. Int J Stroke 2022;17:1039-49.
22. Sun H, Ma B, Jin C y col. Global, Regional, and National Burdens of Stroke in Children and Adolescents From 1990 to 2019: A Population-Based Study. Stroke. 2024;55:1543-53.
23. Bindslev JB, Hansen K, Laugesen NG y col. Acute triage of childhood stroke in Denmark. Eur Stroke J 2023;8:483-91.
24. Patankar AP. Vertebro-basilar stroke due to Bow-Hunter syndrome: an unusual presentation of rotatory atlanto-axial subluxation in a fourteen year old. Br J Neurosurg 2023; 37:808-10.
25. Fox CK, Fullerton HJ, Hetts SW y col. Single-center series of boys with recurrent strokes and rotational vertebral arteriopathy. Neurology. 2020; 95:e1830-e1834.
26. Braga BP, Sillero R, Pereira RM y col. Dynamic compression in vertebral artery dissection in children: apropos of a new protocol. Childs Nerv Syst. 2021;37:1285-93.
27. Golomb MR, Ducis KA, Martinez ML. Bow Hunter's Syndrome in Children: A Review of the Literature and Presentation of a New Case in a 12-Year-Old Girl. J Child Neurol 2020;35:767-72.
28. Qashqari H, Bhathal I, Pulcine E y col. Bow hunter syndrome: A rare yet important etiology of posterior circulation stroke. J Clin Neurosci 2020; 78:418-19.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Desórdenes hemorrágicos raros: una mirada clínica.

Bleeding rare disorders: a clinic overview.

Analía Sánchez Luceros.

Departamento de Hemostasia y Trombosis, IIHEMA. Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, IMEX-CONICET. Academia Nacional de Medicina. Bs. As; Argentina

sanchezluceros@hematologia.anm.edu.ar

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN IV - DESÓRDENES HEMORRÁGICOS I

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 332-338
Octubre 2024

Palabras claves: desórdenes raros de coagulación, factor de coagulación, deficiencia, manejo.

Keywords: coagulation factor, deficiency, management, rare bleeding disorders.

Introducción

Los desórdenes raros de la coagulación, por su sigla en inglés conocidos como *RBDs (Rare Bleeding Disorders)* agrupan los trastornos causados por las deficiencias congénitas aisladas de los factores de coagulación fibrinógeno (FI), II (FII), V (FV), VII (FVII), X (FX), XI (FXI), XIII (FXIII), y las deficiencias combinadas de FV y FVIII y de factores vitamina K dependientes. Aunque representan solo el 3-5% del total de las deficiencias congénitas en la mayoría de los registros, es probable que estén subrepresentados debido a una demora en el diagnóstico apropiado. A pesar de ello, los pacientes portadores de estos RBDs puedan enfrentar un riesgo de sangrado significativo frente a determinados desafíos hemostáticos, e incluso, como en el déficit de FXIII, enfrentar sangrados espontáneos que pongan en riesgo vital al portador. La baja frecuencia no se debe sólo a la dificultad en el diagnóstico sino también al patrón recesivo de herencia, aunque esta frecuencia aumenta en áreas de mayor consanguinidad. En la última década ha crecido el interés en la investigación de estos trastornos, lo que ha llevado a un cuerpo creciente de conocimiento que junto a los desarrollos de tratamientos específicos de reemplazo han modificado la historia natural y la frecuencia de complicaciones en estas enfermedades, mejorando las pautas de manejo del paciente individual. El presente resumen se centrará en el manejo de las deficiencias aisladas de fibrinógeno, FII, FV, FVII, FX, FXI y FXIII y la deficiencia combinada de FV-FVIII. La deficiencia combinada de factores de coagulación vitamina K dependientes ha sido descripta en 30 familias en el mundo y escapa a esta descripción.

Fenotipo clínico de los desórdenes raros de coagulación

El consorcio europeo llamado *European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD)* realizó un importante aporte en su publicacicón de 2012, al brindar una clasificación del sangrado basada en la severidad del mismo[1]. La misma se fundamentó en la colección de datos de 592 pacientes registrados. Después de excluir casos de disfibrinogenemia y disprotrombinemia, en donde el patrón de sangrado es muy variable, se evaluó la presentación clínica

en 489 pacientes. De estos, el 45,8% fueron asintomáticos. En los 224 pacientes con síntomas, éste se graduó en tres categorías de severidad de acuerdo al consenso de expertos del grupo (Tabla 1).

Aunque es una clasificación atractiva para que el clínico pueda situarse mejor ante el paciente con sangrado o con necesidad de un procedimiento quirúrgico, el análisis realizado por los autores demostró una buena correlación entre los niveles de factor y la severidad del sangrado sólo en pacientes con deficiencias cuantitativas del fibrinógeno, FX, FXIII y déficit combinado de FV-FVIII. La correlación con la severidad del sangrado fue débil para la deficiencia aisladas de FV y FVII, y no hubo ninguna correlación con la deficiencia de FXI.

Este fue el primer reporte en describir niveles de factor umbrales para que el paciente se mantuviera asintomático, los cuales difieren entre cada una de las deficiencias. De este modo permitió distinguir pacientes que podrían necesitar un tratamiento de reemplazo para enfrentar una cirugía de aquellos que enfrentan la eventualidad de una hemorragia grave espontánea y que probablemente pudieran beneficiarse de una terapia de profilaxis prolongada. Los niveles de factor necesarios para permanecer asintomático fueron los siguientes: fibrinógeno > 100 mg/dL, FV 12 UI/dL, FVII 25 UI/dL, FX 56 UI/dL, combinado FV+FVIII 43 UI/dL, FXIII 31 UI/dL. En cambio, el grado III de severidad de sangrado fue evidente en pacientes con: niveles indetectables de fibrinógeno, FV y FXIII; niveles < 15 UI/dL de FV+FVIII; niveles < 8 UI/dL de FVII; < 10 UI/dL de FX y < 25 UI/dL de FXI.

Sin embargo, para las deficiencias de FXI no existe una buena correlación clínica, y serán necesarios otros métodos de evaluación.

Deficiencia de fibrinógeno

La deficiencia congénita del fibrinógeno se divide en variantes cuantitativas y variantes cualitativas. Las primeras se caracterizan por la ausencia de proteína medible o afibrinogenemia y la disminución de los niveles o hipofibrinogenemia.

En las variantes cualitativas, un niveles normal o reducido de la proteína antigénica se acompaña de niveles desproporcionadamente bajos de actividad funcional, denominados disfibrinogenemias o hipodisfibrinogenemia según sea el caso.

Esta deficiencia constituye el 8% de los RBDs, con una prevalencia estimada de afibrinogenemia de 1 caso por millón. Esta última forma es la más infrecuente con un patrón de herencia autosómico recesivo.

Manejo

En líneas generales, el tratamiento de profilaxis prolongada no es necesario en esta deficiencia, siendo más habitual el tratamiento a demanda en el marco de cirugías o complicaciones obstétricas[2-4]. La excepción estaría constituida por los casos de afibrinogenemia congénita que se presentan con sangrado en SNC[5].

Usualmente tanto el plasma fresco congelado como los crioprecipitados son una fuente apropiada de fibrinógeno funcional. Es necesario tener presente dos factores importantes al momento de considerar el uso de terapia plasmática, cuando es la única herramienta disponible. Por un lado, los volúmenes de reposición necesarios para el reemplazo del factor faltante y, por otro, que ambos contendrán otros factores de coagulación que podrían contribuir a desbalancear el equilibrio hemostático. Sin embargo, en la actualidad el concentrado de fibrinógeno ofrece la ventaja de restituir el factor en pequeños volúmenes y menor posibilidad de reacciones transfusionales y/o otras complicaciones transfusionales.

El nivel de seguridad mínimo con respecto a la actividad de fibrinógeno se encuentra entre 100 y 200 mg/dL, y es el nivel deseado a sostener en pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico mayor. Estos niveles pueden ser logrados con dosis que oscilan entre 50-100mg/kg cada 2-4 días. Sin embargo,

Tabla 1. Categorías de severidad del sangrado.

Categoría	Definición
Grado I	Sangrado luego de trauma o de ingestión de drogas antiplaquetarias o anticoagulantes
Grado II	Sangrado menor espontáneo: moretones, equimosis, sangrado con heridas menores, en cavidad oral, epistaxis, menorragia
Grado III	Sangrado mayor espontáneo: con la caída del cordón umbilical, hematomas que requieren hospitalización, hemartrosis, sangrado en SNC y/o gastrointestinal

el perfil farmacocinético varía de paciente a paciente, y no hay esquemas de dosis fijas recomendados, por lo que el tratamiento debería ser ajustado de manera individual de acuerdo al monitoreo de la respuesta. En caso de hemorragias más severas, se recomienda acortar los intervalos de administración en lugar de incrementar las dosis.

Asociado a la terapia de reemplazo, en la deficiencia de fibrinógeno una consideración especial e individual debe establecerse en cuanto a la profilaxis de tromboembolismo, especialmente en el marco de una cirugía mayor y durante el puerperio. Para ello, los factores clásicos de riesgo deben ser tenidos en cuenta para indicar la profilaxis de tromboembolismo que sea más apropiada a la situación clínica del paciente.

En cirugía y/o sangrado menor, el ácido tranexámico puede ser suficiente para controlar el problema, sin requerimiento de terapia de reemplazo.

El embarazo en las mujeres portadoras de esta deficiencia merece una consideración aparte[5-6]. En mujeres con afibrinogenemia, el alto riesgo de abruptio placentario, abortos y hemorragia postparto amerita un esquema de profilaxis. El nivel de seguridad recomendado es mantener un mínimo de 100 mg/dL durante el embarazo, y de 150 mg/dL al momento del parto vaginal o 200 mg/dL si se planea una cesárea.

La situación es más compleja en pacientes con disfibrinogemia, debido a la variedad de manifestaciones clínicas, por lo que no existen guías de tratamiento y el mismo debería ser ajustado a la historia de abortos recurrentes o hemorragia durante el embarazo. En algunos casos, el tratamiento se ha basado en una combinación de terapia de reemplazo y anticoagulación combinados.

Deficiencia de protrombina

La deficiencia de protrombina (FII) es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por deficiencias cuantitativas o cualitativas del FII, con una prevalencia estimada de un caso cada 2 millones de habitantes.

Los síntomas más frecuentes son sangrados muco-cutáneos, de partes blandas, sangrado articular y asociado a cirugía. Puede presentarse en casos severos hemorragia intracraneal (7%). La clínica más severa se presenta con niveles de FII < 10 UI/dL, y tal como fue descripto por Acharya y col., el 20% de los pacientes con < 1 UI/dL tuvieron hemorragia intracraneal[7].

Manejo

Tanto los concentrados de complejo protrombínico (CCPs) como el PFC contienen FII. Con cada unidad por kg de CCP administrado se recuperan 2 UI/dL de actividad, y dosis de 20-30 UI/kg incrementarán el FII a 40-60 UI/dL. Pueden requerirse dosis repetidas a intervalos de 2-3 ds. De no disponer de CCPs, puede emplearse PFC a 15-25 mL/kg que llevarán e FII plasmático a 30-40 UI/dL. Los niveles hemostáticos deseados a sostener en caso de cirugía son > a 20 UI/dL.

Los datos acerca de profilaxis prolongada son escasos, aunque pueda ser necesaria en casos severos. Las menstruaciones abundantes son un síntoma frecuente en mujeres deficientes de FII y pueden requerir instaurar profilaxis en el día 1 y entre 3-4 del ciclo. Durante el embarazo el FII permanece sin cambios, por lo que en embarazadas que llegan al tercer trimestre con niveles < a 20 UI/dL se recomienda CCPs 20-40 UI/kg para obtener niveles de 20-40 UI/dL. Puede necesitarse una segunda dosis a las 48 hs para sostener los niveles post-infusión por más de 3 ds. Si no se dispone de estos concentrados, el PFC es una alternativa (15-25 mL/kg)[3-4].

Deficiencia de factor V

La deficiencia de FV tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, con una prevalencia de 1 caso por millón de habitantes. En general, se considera que niveles de actividad del FV < a 10 UI/dL se manifiestan con sangrado severo, como hemorragia en SNC y/o hemartrosis, a la inversa con niveles > a 10 UI/dL los pacientes presentan sangrados leves o son asintomáticos.

Manejo

No existen concentrados de FV, y como refieren los expertos, el PFC es usualmente el único tratamiento disponible para alcanzar niveles hemostáticos de 20 UI/dL. La dosis recomendada es 15-25 mL/kg, lo que incrementa el FV plasmático alrededor de 15 UI/dL previniendo así el sangrado espontáneo o post-quirúrgico. En general, debido a la corta vida media del FV, se recomienda la transfusión cada 12 hs. en los primeros días luego de una cirugía mayor y luego reducir a infusiones diarias[2-3].

Un 25% del FV circula dentro de las plaquetas. Es por ello que con frecuencia, especialmente en déficits severos o cuando exista un inhibidor circulante, se usa la transfusión de plaquetas con o sin PFC.

Si estos tratamientos fracasaran, o se presentan reacciones anafilácticas o la sobrecarga de volumen es una preocupación, se ha usado rFVIIa *(off label)*.
Para cirugía menor o sangrado leve, el ácido tranexámico puede ser suficiente.
En los casos que se necesita un tratamiento en esta deficiencia la mayoría se maneja a demanda. Pero en los raros casos de deficiencia severa que manifiestan sangrado espontáneo severo, puede requerirse el inicio de profilaxis prolongada. Esta debe ser dirigida a mantener niveles de FV por encima de 15-20 UI/dL, que podrían lograrse con infusión de PFC 20 mL/kg dos veces por semana, como ha sido propuesto por el grupo francés[4].
Las menstruaciones abundantes son un síntoma frecuente en mujeres con deficiencia leve y moderada, y en general puede manejarse con anticonceptivos orales y/o antifibrinolíticos. Las mujeres con muy bajos niveles de FV enfrentan el riesgo de abortos tempranos y hemorragia post-parto. En este caso, se recomienda una infusión de PFC al tiempo de inicio del parto 15-25 mL/kg para obtener niveles de FV de 20-40 UI/dL. Luego del parto se ha recomendado mantener las infusiones cada 12 hs hasta 3 días post-parto, de modo similar al manejo en caso de cirugía mayor[4, 6].

Deficiencia de factor VII

Es la deficiencia más frecuente de los RBDs, siendo de herencia autósomica recesiva, la prevalencia se encuentra alrededor de 1 caso homocigota en 300.000 - 500.000 habitantes y 1 en 350 para heterocigotas. La mayoría de las series han establecido como déficit severo a valores < a 8-10 UI/dL. Los pacientes heterocigotas tendrán valores entre 20-60 UI/dL. Las manifestaciones clínicas no correlacionan con el nivel de FVII, y frente a una deficiencia leve de FVII con síntomas muco-cutáneos o ginecológicos, en ocasiones resulta conveniente excluir la presencia de otros defectos hemostáticos más frecuentes que puedan asociarse al fenotipo sangrador, como la presencia de enfermedad de von Willebrand. Es probable que la correlación de los síntomas con los niveles de FVII dependa de la presencia de pequeñas cantidades de FVII residual circulante que sean suficientes para activar la coagulación.

Manejo

La profilaxis prolongada no suele ser necesaria en la deficiencia de FVII, salvo en los raros pacientes con deficiencia severa (< 1 UI/dL) y manifestaciones hemorrágicas graves, como sangrado en SNC. En este caso, el factor VII recombinante activado (rFVIIa) puede ser indicado 2-3 veces por semana, a dosis que van de 20-40 µg/kg por dosis.
Para el tratamiento del sangrado severo o a demanda para cirugía mayor, la dosis habitual de rFVIIa es de 15-30 µg/kg, comenzando inmediatamente antes de la cirugía, y continuando luego cada 4-6 hs. En el caso de sangrados o procedimientos menores, una dosis única puede ser suficiente, asociada o no a ácido tranexámico.
Las mujeres con deficiencia severa están expuestas al riesgo de menstruaciones abundantes. En caso de no responder a las medidas habituales usadas en otros RBDs, el rFVIIa puede considerarse en dosis de 15-30 µg/kg diaria durante los primeros días más abundantes, solo o asociado a ácido tranexámico.
Los niveles de FVII plasmático se incrementan en el embarazo, tanto en normales o portadoras heterocigotas de la deficiencia, por lo que pacientes con deficiencia leve raramente necesiten algún tratamiento. La indicación de profilaxis debe ser individualizada en estas mujeres. Para el parto en mujeres con una actividad de FVII < 20 UI/dL en el tercer trimestre, que requieran cesárea o tengan historia de sangrado, debería considerarse la aplicación de rFVII 15-30 µg/kg cada 4-6 hs. al menos durante 3 días[3-4].
Para el resto de las portadoras, considerar el uso de rFVIIa sólo en respuesta a un sangrado anormal. En el caso del recién nacido con niveles de FVII entre 1-5 UI/dL algunos autores consideran sostener una profilaxis transitoria con rFVIIa hasta que el bebé cumpla 6-12 meses de vida.
En el caso de no disponer de rFVIIa, puede usarse PCF. Los CCPs no son útiles en esta deficiencia.

Deficiencia de factor X

Es una de los más severos RBDs, transmitido con un patrón autosómico recesivo y una prevalencia de 1 caso por millón de habitantes. Entre 10-26% de los neonatos con deficiencia severa pueden presentar hemorragia severa espontánea tempranamente, esto es sangrado con la caída del cordón umbilical, hemorragia intracraneal o gastrointestinal. Pacientes con deficiencia leve y valores de FX de alrededor de 40 UI/dL son generalmente asintomáticos y no requieren ningún tratamiento.

Manejo

Un concentrado de FX ha sido aprobado en Estados Unidos y Europa. Para estos concentrados, aún no disponibles en nuestro medio, la dosis de 25 UI/kg diaria debería ser suficiente en el tratamiento a demanda, dada la larga vida media del factor calculada entre 40-60 hs[3]. En nuestro país disponemos de PFC y CCPs para ofrecer tratamiento.

Para cirugía mayor, el tratamiento debería ser dirigido a pacientes con niveles menores a 20 UI/dL. Con los CCPs 1 UI/kg incrementa la actividad de FX plasmática en alrededor de 1,8 UI/dL. Una dosis de CCP de 10-15 UI/kg son suficientes para corregir la hemostasia en pacientes con esta deficiencia. En caso de prever un alto riesgo de sangrado por el tipo de cirugía, mayores dosis deberían ser administradas (25–60 UI/kg). El objetivo es mantener niveles plasmáticos de 20 UI/dL hasta la recuperación. En cuanto al PFC, la dosis inicial sugerida por los expertos es entre 10-20 mL/kg, seguido por 3-6 mL/kg cada 12-24 hs adaptados al caso particular.

En procedimientos menores o sangrado leve el tratamiento antifibrinolítico puede ser suficiente.

Para el manejo del parto, en mujeres con deficiencia severa, CCPs (20–40 UI/kg) o PFC (15–25 mL/kg), como alternativa en caso de no disponer de CCPs, son suficientes para evitar complicaciones hemorrágicas.

No existe una recomendación única para la profilaxis prolongada en casos de deficiencia severa. La mayoría de los estudios consideran el CCPs en estos casos, con dosis de 18-50 UI/kg. De acuerdo a las recomendaciones de *UKCHDO (United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization)*[2], una profilaxis adaptada en función del paciente dos a tres veces por semana es más eficaz para mantener niveles > a 10 UI/dL en adultos y > 20 UIdL en niños.

Deficiencia de factor XI

Esta deficiencia es más frecuente en algunas poblaciones con mayor prevalencia de consanguinidad, como en judíos Ashkenazy donde alcanza una frecuencia de 8%, aunque la distribución en la actualidad alcanza a la mayoría de los grupos raciales. Tiene una prevalencia estimada de 1 caso por millón de habitantes en la población general y el patrón de herencia autosómico puede ser recesivo o dominante.

El sangrado en la deficiencia de FXI tiene una pobre correlación con los niveles plasmáticos de factor[8]. La hemorragia espontánea es rara, y es más frecuente después de trauma o cirugía, predominantemente en sitios con una fuerte actividad fibrinolítica, como procedimientos dentales, orofaríngeos o urogenitales. Aún con niveles bajos plasmáticos los pacientes son asintomáticos, y muy raramente una profilaxis prolongada es necesaria. Con concentraciones plasmáticas < 15 UI/dL pueden observarse hemorragias, y a la inversa, con valores > 15 UI suelen permanecer libre de síntomas.

Manejo

El manejo de los pacientes con deficiencia de factor XI es un desafío al momento de tomar decisiones. Sólo los pacientes con deficiencia severa y una historia de síntomas de sangrado corren riesgo hemorrágico cuando enfrentan intervenciones quirúrgicas[2-4].

En nuestro país, no está disponible un concentrado de factor XI. Sólo se cuenta para el tratamiento con PFC o rFVIIa. La principal desventaja del PFC, como su uso en otras deficiencias, son los grandes volúmenes necesarios para la reposición, que puede llegar a ser de 1,5 L en casos de sangrado severo, y la posibilidad de reacciones alérgicas, como así también el potencial de transmisión de agentes infecciosos.

En caso de hemorragia severa, PFC a 15-20 mL/kg puede llevar el FXI a niveles de 30-40 UI/dL. Las infusiones, de ser necesarias por la severidad del sangrado, pueden ser indicadas cada 24hs.

Una complicación del uso de terapia plasmática observada en pacientes con esta deficiencia es el desarrollo de inhibidor. En estos casos, cuando una terapia es necesaria por sangrado o preparación para una cirugía, resulta útil el uso de rFVIIa a dosis de 15-30 µg/kg, con ácido tranexámico de acuerdo al territorio u órgano involucrado.

Las menstruaciones abundantes son frecuentes en mujeres deficientes de FXI, y pueden manejarse con ácido tranexámico o anticonceptivos.

En mujeres con una deficiencia severa de FXI, < a 15 UI/dL, y especialmente en aquellas con historia de síntomas hemorrágicos, debe considerarse el PFC (15-25 mL/kg) o el rFVIIa (15-30 µg/kg), con o sin ácido tranexámico, para el momento del parto[3-4, 6].

Deficiencia de factor XIII

La deficiencia del FXIII es uno de los más raros RBDs, heredándose con un patrón autosómico recesivo y con una prevalencia de 1 caso en 3 millones

de personas. En el análisis de casos del consorcio europeo de RBDs *(EN-RBDs, The European Network of Rare Bleeding Disorders)* se describe una fuerte correlación entre la actividad del FXIII y la severidad del sangrado, aunque el rango fluctuó en no medible a 30 UI/dL[1]. Los pacientes que muestran este rango de niveles pueden experimentar síntomas tales como dificultad para cicatrizar heridas y sangrado post-traumático y están expuestos al riesgo de sangrado espontáneo severo de Grado III, especialmente aquellos pacientes con niveles menores a 10UI/dL en ausencia de profilaxis prolongada.

Basados en los datos obtenidos en el proyecto EN-RBDs, en 2013 se inició un proyecto denominado *Prospective Rare Bleeding Disorders Database (PRO-RBDD)*, para caracterizar mejor el fenotipo de sangrado y su correlación con el laboratorio[9]. Este proyecto, como veremos más adelante, ha dado como resultado algunas observaciones importantes en cuanto a los niveles mínimos de FXIII necesarios para evitar el sangrado severo espontáneo.

Manejo

Para pacientes que experimentan sangrado mayor, la dosis inicial recomendada de PFC o concentrados de FXIII es de 20-40 UI/kg. Luego, durante la profilaxis prolongada la dosis debería ser adaptada al monitoreo periódico. Si se presenta sangrado menor durante la profilaxis, puede ser manejado asociando ácido tranexámico, a una dosis promedio de 25 mg/kg cada 8 horas, que es apropiada tanto en población pediátrica como en adultos[2-4].

Para cirugía, la dosis usual de concentrado de FXIII de 20-40 UI/kg pre-cirugía suele ser suficiente debido a la larga vida media del factor de 9-12 días y adecuado al tipo de cirugía. En pacientes con déficit severo y una cirugía extensa o con alto riesgo hemorrágico puede ser necesario intensificar el tratamiento en el postoperatorio inmediato.

En el caso de la profilaxis, no hay un consenso internacional sobre cuándo comenzar la misma o esquemas de tratamiento. Sin embargo, en la deficiencia severa debería iniciarse al diagnóstico debido al alto riesgo de sangrado espontáneo en SNC. Como se indicó anteriormente, la profilaxis prolongada está indicada en casos de deficiencia severa < 5UI/dL o antecedentes de sangrado severo de Grado III. Debido a lo inesperado del sangrado en la deficiencia severa, Menegatti y col. realizaron una evaluación del tratamiento en pacientes con déficit de FXIII en el PRO-RBDD[9]. En este trabajo los autores establecieron un nivel de corte de 15 UI/dL para prevenir el sangrado mayor espontáneo, con una sensibilidad de 97% (95%IC: 83–99%) y una especificidad de 76% (95%IC: 58–90%). De este modo, el nivel de FXIII seguro permitió identificar a la mayoría de los pacientes con hemorragia severa, con un único paciente no identificado que presentó una hemorragia mayor y tenía un nivel de FXIII de 16 UI/dL. Llamativamente, no todos los pacientes del registro con deficiencia severa estaban bajo profilaxis prolongada, probablemente por falta de disponibilidad en sus países de residencia.

El desarrollo de inhibidores durante la profilaxis es una eventualidad rara y una complicación de muy difícil manejo, ya que los agentes by paseantes suelen ser ineficaces. Se han descripto protocolos de desensibilización a la manera de las hemofilias congénitas con inhibidor, aunque con resultados dispares.

Las mujeres con déficit de FXIII tienen una alta frecuencia de menstruaciones abundantes y un alto riesgo de abortos recurrentes (70%) y hemorragia post-parto (25%). Para el manejo del embarazo y el parto, diferentes experiencias han sido publicadas[2-4,6]. En mujeres con historia de abortos tempranos recurrentes un tratamiento durante el período de búsqueda de embarazo natural dirigido a sostener niveles de al menos 20 UI/dL con infusiones mensuales hasta cubrir la primera mitad del embarazo pueden ser suficientes. Los esquemas de infusión varían en cuanto a los plazos, pero en general sugieren incrementar la frecuencia de infusiones, cada 2-3 semanas para mantener niveles de 30 UI/dL en la segunda mitad del embarazo. Otros esquemas han sugerido distribuir las infusiones de 250 UI semanales en la primera mitad y 500 UI semanales en la segunda mitad del embarazo. Lo cierto es que la UKHCDO recomienda sostener durante el embarazo niveles por encima de 20 UI/dL. Algunas revisiones recomiendan que los niveles de FXIII sean de 35 UI/dL al momento del parto. Para asegurar el mantenimiento de estos niveles es recomendable el monitoreo de la respuesta individual al tratamiento de reemplazo con concentrados durante el embarazo. Las dosis fluctúan entre 10-20 UI/kg cada 2-6 semanas a 40 UI/kg cada 4 semanas.

Deficiencia combinada de FV-FVIII

La deficiencia combinada de FV-FVIII tiene una

prevalencia de 1 en 2 millones de habitantes, con un patrón de herencia autósomico recesivo.
El sangrado en estos pacientes es de leve a moderado, y sólo raramente se presenta sangrado de Grado III, con hematomas profundos que requieran hospitalización o hemartrosis.

Manejo
El PFC contiene FV y FVIII, aunque la vida media más corta del FVIII con respecto al FV -10-14hs vs. 16-36hs- pueden hacer necesario que el tratamiento con PFC sea suplementado con FVIII o DDAVP.
Para hemorragias severas o cirugías de alto riesgo la dosis recomendada de inicio de PFC es de 15-25 mL/kg, para llevar el FV a niveles hemostáticos > 20 UI/dL con FVIII en dosis de 20-40 UI/kg. En estos casos, las dosis deberían ser pautadas cada 12 hs. En casos de que el control de la hemorragia no sea eficaz con estas medidas o ante reacciones transfusionales mayores, puede ser útil el rFVIIa.
Como en otros RBDs, para procedimientos menores el ácido tranexámico puede ser tratamiento suficiente.
Durante el embarazo, el nivel de FVIII plasmático aumenta pero el FV permanece estable. De modo que el riesgo de sangrado asociado al parto dependerá fundamentalmente de los niveles de FV. Deberán mantenerse niveles de FV > a 15 UI/dL y FVIII > 50 UI/dL con PFC a dosis de inicio de 15 mL/kg, y dosis adicionales de 10 mL/kg cada 12 hs. hasta 3 días post-parto, o hasta la cicatrización de la herida en caso de cesárea[4,6].

Conflictos de interés: lla autora declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk por concepto de actividades educativas en calidad de docente.

Bibliografía

1. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A; Project on Consensus Definitions in Rare Bleeeding Disorders of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. J Thromb Haemost. 2012; 10:1938-1943.
2. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, y col. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014; 167: 304–326.
3. Mohsenian S, Mannucci PM, Menegatti M, Peyvandi F. Rare inherited coagulation disorders: no longer orphan and neglected. Res Pract Thromb Haemost. 2024; 8:102460.
4. Trossaert M, Chamouard V, Biron-Andreani C, y col. Management of rare inherited bleeding disorders: Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders. Eur J Haematol. 2023; 110: 584-601.
5. Meunier S, Harroche A, Rauch A, y col.; France coag. Severe haemorrhages leading to a diagnosis of rare bleeding disorder occur at a very young age: A study from the FranceCoag network. Haemophilia. 2024; 30: 981–987.
6. Pavord S, Rayment R, Madan B, y col. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy. Green-top Guideline No. 71 (joint with UKHCDO). BJOG 2017; 124: e193–e263.
7. Acharya S, Coughlin A, Dimichele DM. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. J Thromb Haemost 2004. 2: 248-256
8. Santoro C, Di Mauro R, Baldacci E, y col. Bleeding phenotype and correlation with factor XI (FXI) activity in congenital FXI deficiency: results of a retrospective study from a single Centre. Haemophilia. 2015; 21: 496-501.
9. Menegatti M, Palla R, Boscarino M, y col.; PRO-RBDD study group. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds. J Thromb Haemost. 2017; 15: 1728-1736.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Hemofilia: nuevos tratamientos

New treatments in hemophilia.

Daniela Neme.

Fundación de la Hemofilia. Bs. As; Argentina.

dneme@hemofilia.org.ar

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN V - DESÓRDENES HEMORRÁGICOS II

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 339-343
Octubre 2024

Palabras claves: nuevas drogas, agentes de reequilibrio, terapia génica.

Keywords: new drugs, rebalancing therapy, gene therapy.

Introducción

La hemofilia A y la hemofilia B son trastornos hemorrágicos ligados al cromosoma X caracterizados por deficiencias en los factores de coagulación VIII (FVIII) y FIX (FIX), respectivamente. Las personas con hemofilia severa (nivel de actividad de FVIII o FIX <0,01 UI/ml o <1%) experimentan episodios hemorrágicos recurrentes, tanto espontáneos como postraumáticos, con mayor frecuencia en las articulaciones y músculos. Sin tratamiento, los pacientes con hemofilia severa desarrollarán una artropatía progresiva y debilitante con la consiguiente disfunción articular, dolor crónico y un impacto negativo en su calidad de vida.

La Guía de tratamiento de la hemofilia de la Federación Mundial de Hemofilia ha declarado que la profilaxis (para prevenir las hemorragias en todo momento) es el nuevo estándar de atención para los pacientes con hemofilia A y B con fenotipo severo, a nivel mundial[1]. La profilaxis con concentrados de FVIII/FIX requiere inyecciones intravenosas regulares de esos productos; la introducción de concentrados de vida media extendida mejoró la eficacia de la profilaxis con excelente seguridad general. Sin embargo, las personas con hemofilia todavía tienen una carga importante de enfermedad debido a las hemorragias y a la artropatía, ya que, en algunos pacientes, los regímenes de profilaxis actuales no son suficientes para prevenir hemorragias subclínicas y la sinovitis crónica consecuente. Además, la necesidad de inyecciones intravenosas recurrentes y el incumplimiento del tratamiento siguen siendo un problema.

Se han desarrollado varias terapias farmacológicas novedosas para el tratamiento de la hemofilia utilizando diferentes mecanismos para lograr la hemostasia. Esto incluye la extensión de la vida media circulante de los factores de coagulación recombinantes, la imitación de la actividad de cofactor del factor VIII (miméticos), el reequilibrio de la coagu-

lación mediante la inhibición/bloqueo de anticoagulantes naturales como la antitrombina, la proteína C o el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y la inducción de la producción endógena de factores de coagulación con terapia génica. A continuación, se describen brevemente las nuevas terapias mencionadas[2].

La vida media corta de los concentrados estándar (SHL, por sus siglas en inglés) de FVIII/IX determina la necesidad de la administración frecuente de las dosis en el esquema de profilaxis. Los **concentrados de vida media extendida** (EHL, por sus siglas en inglés) se han obtenido mediante la fusión de la molécula del factor (recombinante) a polietilenglicol, a la fracción Fc de IgG1, a albúmina recombinante, o a una combinación de Fc-IgG1 con dominios del factor vW y polipétidos XTEN. Estas modificaciones han proporcionado una disminución importante en la frecuencia de administración. Los productos EHL son eficaces en prevenir y tratar hemorragias, aumentan la adherencia con mejoras en los resultados clínicos y permiten optimizar el tratamiento individualizado de los pacientes[3].

Miméticos del FVIIIa

El **emicizumab** es un anticuerpo monoclonal biespecífico administrado por vía subcutánea. Actúa como puente del FX y FIXa imitando parcialmente la función del FVIIIa para restaurar la actividad del FVIII ausente. Por su estructura, el emicizumab no induce ni se ve afectado por los inhibidores del FVIII. Está aprobado en nuestro país para su uso en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidor[3]. Administrado en una dosis fija de 1,5 mg/kg por semana (o una dosis equivalente durante intervalos más prolongados)[4], el emicizumab proporciona una protección sólida y consistente contra el sangrado. El emicizumab ha demostrado disminuir la carga del tratamiento, mejorando la adherencia a una profilaxis eficaz[3]). Los resultados de los ensayos clínicos y los datos del mundo real son alentadores, demostrando su eficacia y el logro de cero hemorragias en una proporción sustancial de pacientes[5].

El emicizumab no normaliza la hemostasia, por lo que sigue siendo imperativo el acceso continuo al concentrado de FVIII o a agentes de derivación (o de bypass) para el tratamiento del sangrado o el tratamiento peri-procedimiento invasivo en pacientes con hemofilia A sin y con inhibidores.

El emicizumab interfiere con el APTT y los ensayos de coagulación basados en el APTT, normalizando artificialmente los resultados de los ensayos, de modo que no reflejan con precisión la hemostasia in vivo. Las determinaciones con estudio cromogénico y usando sustrato bovino son las recomendadas[2,5].

Se están investigando miméticos adicionales de FVIIIa, incluidos **Mim8** (fase III) y **NTX007** (fase I/II), considerados alternativas con mayor potencia, para las personas con hemofilia A, independientemente del estado del inhibidor[2,6].

El efecto adverso más común observado con los miméticos de FVIII es la reacción en el lugar de la inyección. Aunque el emicizumab ha sido bien tolerado, se recomienda precaución con el uso concomitante de agentes de derivación, en especial los concentrados de complejo de protrombina activado (aPCC), debido al mayor riesgo de microangiopatía trombótica y tromboembolismo. Otro efecto encontrado es la aparición de anticuerpos anti-droga que pueden comprometer la depuración y consecuentemente la eficacia de esta[2].

Terapia de reequilibrio

Sabemos que la hemostasia es un proceso fisiológico complejo que mantiene un equilibrio entre el flujo sanguíneo normal y la inducción de la formación de coágulos después de una lesión. En presencia de una deficiencia de un factor de coagulación, como en la hemofilia, este delicado equilibrio se inclina hacia el sangrado. En contraste, los trastornos en las vías de los anticoagulantes naturales pueden provocar trombosis[3].

Además de la terapia de reemplazo con factores de coagulación y la terapia de sustitución con miméticos de FVIIIa, otra forma de recuperar el equilibrio hemostático en personas con hemofilia es reducir la cantidad o función de los inhibidores de la coagulación como la antitrombina, el TFPI, la proteína C o la proteína S. Como consecuencia, se hace posible la generación de trombina obteniendo como resultado una formación eficaz de coágulos.

Todas las terapias de reequilibrio se pueden administrar por vía subcutánea en diferentes intervalos: diario, semanal, mensual o cada 2 meses. La ventaja de los agentes de reequilibrio es que diferentes poblaciones de pacientes con trastornos hemorrágicos pueden beneficiarse de este tratamiento. Los estudios en curso incluyen personas con hemofilia

A y B con y sin inhibidores. Reequilibrar el sistema hemostático incluye el riesgo de trombosis, especialmente en los casos en que se requieren factores de coagulación adicionales para tratar las hemorragias. En los ensayos clínicos con agentes de reequilibrio, se informaron eventos trombóticos, lo que condujo a estrategias efectivas para la minimización de estos[2].

El **fitusiran** es un ARN de interferencia que se dirige a la antitrombina (AT) en el hígado e interfiere con la traducción de esta. Se une y degrada el ARN mensajero-AT para evitar la síntesis de la proteína y favorecer la hemostasia[3]. Actualmente el fitusiran se encuentra en estudio de fase III; los pacientes ≥12 años con hemofilia A y B con y sin inhibidor, recibieron una dosis mensual de 80 mg como profilaxis y los resultados han demostrado una reducción de la tasa anual de sangrados.

En general, el tratamiento es bien tolerado, puede producir elevación de enzimas hepáticas y se han reportado eventos trombóticos asociados[7]. El riesgo de trombosis fue mayor en pacientes con niveles de antitrombina inferiores al 10%. Para mitigar este riesgo, la dosis se ajustó a los niveles de antitrombina y la dosis de fitusiran busca mantener niveles de antitrombina de 15% a 35% con el objetivo de mejorar su perfil beneficio-riesgo. Otros eventos adversos del fitusiran fueron el aumento de los niveles de alanina aminotransferasa y la colelitiasis/colecistitis, que, si bien no determinaron la interrupción del fármaco, sí requirieron un seguimiento continuo en los ensayos clínicos posteriores[2].

El **concizumab** es un anticuerpo anti-TFPI para la profilaxis subcutánea (diaria) en todos los subtipos de hemofilia que actúa independientemente del FVIII y FIX, mejorando la fase de inicio de la coagulación mediante una mayor producción de FXa, lo que permite una generación suficiente de trombina para prevenir hemorragias[8]. El estudio explorer 7 confirmó la superioridad de la profilaxis con concizumab sobre el tratamiento a demanda, para reducir significativamente la tasa de hemorragia anualizada en una gran población de pacientes con hemofilia A y B con inhibidores[9]. El estudio explorer 8 (fase III) investiga eficacia y seguridad en pacientes sin inhibidor[10].

Los eventos trombóticos informados en los estudios previos, y que motivaron interrupciones temporales de los mismos, no se registraron en aquellos luego del ajuste de dosis y en los de extensión. Los eventos adversos informados fueron principalmente en el sitio de administración del fármaco[8].

El **marstacimab** es un anticuerpo anti-TFPI en investigación (fase II/III), con administración subcutánea semanal en participantes con hemofilia A y B con o sin inhibidores[11]. Los informes preliminares lo describen como eficaz en reducir los eventos de sangrado, seguro y bien tolerado[12].

Se está desarrollando otro agente de reequilibrio llamado serpinPC. Está diseñado para prevenir hemorragias en personas con hemofilia A o B mediante la inhibición de la proteína C activada, manteniendo la actividad de la protrombinasa en ausencia de factor VIII o IX. Se han obtenido resultados prometedores con una reducción de las hemorragias, en dosis subcutáneas cada 2 semanas. SerpinPC fue bien tolerado y no se informaron eventos trombóticos. Se encuentra actualmente en estudio de fase III[2].

Terapia Génica

La terapia génica (TG) en la hemofilia implica hoy la administración de vectores virales AAV (virus adenoasociados) que transportan el gen del factor VIII o IX y se dirigen al hígado para la expresión endógena del factor. Los vectores AAV tienen la ventaja de no ser patógenos, se transducen en células que se dividen y no se dividen, y tienen baja integración cromosómica. Después de una única infusión intravenosa durante 1 a 3 horas, los vectores son captados por los receptores de las células hepáticas. Dentro de los hepatocitos, el gen del factor permanece en el núcleo en forma de ADN extrasómico (episoma). El gen permite una expresión eficiente y una secreción efectiva de la proteína (FVIII o FIX) en el plasma, alcanzando finalmente un estado estacionario entre la secreción y la eliminación que se representa por un nivel de factor medible (por métodos de un sólo paso o cromogénico). Las terapias genéticas actuales para la hemofilia son: *valoctocogene roxaparvovec* (hemofilia A), *etranacogene dezaparvovec* (hemofilia B) que utilizan vectores AAV serotipo 5, y el *fidanacogen elaparvovec* (hemofilia B) que utiliza AAV serotipo Rh74. Los candidatos a estas terapias son los pacientes con hemofilia severa, mayores de 18 años, sin antecedente de inhibidor y con ausencia de enfermedad hepática grave o activa.

El control del sangrado fue muy eficaz en los primeros años después del tratamiento. Los datos a largo

plazo informarán sobre la durabilidad de la expresión genética y el fenotipo sangrante. En la actualidad no es posible predecir los niveles de expresión en cada paciente[13].

Una limitación importante para el éxito de la TG basada en AAV es la inmunidad humoral preexistente de la cápside. El reconocimiento inmunológico por células T CD8+ citotóxicas o las respuestas de anticuerpos a la cápside del vector, al producto transgénico o a ambos, pueden comprometer la expresión del transgén. La infección por AAV de tipo salvaje ocurre durante la niñez y, por lo tanto, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes que impiden la transferencia de genes con vectores AAV. Esto ha determinado la exclusión de muchos pacientes como candidatos a TG. La principal toxicidad observada en la TG con AAV ha sido la elevación (relacionada con la dosis) de las transaminasas hepáticas después de la infusión del vector. En algunos estudios esto coincide con la demostración de la inmunidad celular contra la cápside del vector. La mayoría de los estudios han utilizado la administración temprana o profilaxis con corticosteroides para proteger a los hepatocitos transducidos. Aunque la mayoría de los episodios se han manejado eficazmente con este enfoque, en algunos casos se han asociado con la pérdida parcial o completa de la expresión transgénica a pesar de la inmunosupresión. La inmunidad humoral preexistente del AAV y la pérdida potencial de transducción de vectores, con el tiempo, pueden hacer que la terapia resulte ineficaz. Es necesario entonces, la investigación del uso de transgenes con otros vectores virales y no virales. No se reportó desarrollo de inhibidores asociado a la TG[3].

Edición del genoma

El enfoque más avanzado para la edición del genoma en la hemofilia es el uso de la nucleasa de dedos de zinc (ZFN, por sus siglas en inglés). La técnica de edición de genes puede corregir el defecto genético endógeno o dirigir el sitio de integración de un gen terapéutico a través de roturas y reparaciones de ADN de doble cadena dirigidas por nucleasas. Por lo tanto, las tecnologías de edición de genes se basan en aprovechar la maquinaria de reparación natural de la célula para modificar el ADN.

Actualmente, un estudio está utilizando un AAV para la corrección mediante la inserción dirigida por ZFN del gen del FIX en el primer intrón del locus de la albúmina. Aunque la edición de genes es muy prometedora para la hemofilia, en su estado actual, el enfoque todavía requiere de AAV para la entrega de la nucleasa o del transgen. Por lo tanto, las mismas limitaciones para la terapia génica AAV están presentes para los enfoques de edición de genes[13].

Conclusiones

El objetivo principal de la profilaxis en personas con hemofilia es evitar cualquier hemorragia espontánea y minimizar el impacto de las traumáticas. Los pacientes se han beneficiado significativamente del uso de la terapia de reemplazo (con FVIII/FIX), que ha mejorado su calidad de vida y su expectativa de vida. Las nuevas terapias tienen la posibilidad de mejorar la eficacia de la profilaxis, reduciendo la carga del tratamiento. Ningún tratamiento está exento de eventos adversos, por lo que la individualización del tratamiento es fundamental para optimizar el manejo de los pacientes con hemofilia.

Declaración de conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Biomarin, Novonordisk y Takeda por concepto de conferencias, asesorías y actividades educativas. Ha participado en trabajos de investigación para Sanofi y Roche.

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de Biomarin, Novonordisk y Takeda por concepto de conferencias, asesorías y actividades educativas. Ha participado en trabajos de investigación para Sanofi y Roche.

Bibliografía

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, y col. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(6):1-158
2. Mancuso ME, Croteau S, Klamroth R. Benefits and risks of non-factor therapies:Redefining haemophilia treatment goals in the era of new technologies. Haemophilia. 2024;30(3):39-44
3. Tomeo F, Mariz S, Brunetta, AL. Haemophilia, state of the art and new therapeutic opportunities, a regulatory perspective. Br J Clin Pharmacol. 2021; 87:4183-4196
4. Mahlangu J, Iorio A, Kenet G. Emicizumab state-of-the-art update. Haemophilia. 2022; 28(4):103-110
5. Alcedo Andrade PE, Manuccio PM, Kessler CM. Emicizumab: the hemophilia A game-changer. Haematologica. 2024;109(5): 1334-1347
6. Kjellev SL, Østergaard H, Greisen P y col. Mim8 - a Next-Generation FVIII Mimetic Bi-Specific Antibody Potently Restores the Hemostatic Capacity in Hemophilia a Settings in Vitro and In Vivo. Blood. 2019;139 (1):96
7. Kenet G, Nolan B, Zulfikar B y col. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis: the ATLAS-PPX trial. Blood. 2024;143(22): 2256-2269
8. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermar J y col.Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. Blood Adv. 2022; 6(11): 3422-3432
9. Matsusita T, Shapiro A, Abraham A y col. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med 2023;389(9):783-794
10. Astermark J, Apte S, Chuhl Joo Lyu. Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients with Hemophilia A or B without Inhibitors: 56-Week Cut-Off Results of the Phase 3 explorer8 Study. Blood 2023;142(1):2609
11. Mahlangu J, Lamas JL, Morales JC y col. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: Phase II study results. Br J Haematol. 2023;200(2): 240-248
12. Matino D, Acharya S, Palladino A y col. Efficacy and Safety of the Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor Marstacimab in Participants with Severe Hemophilia without Inhibitors: Results from the Phase 3 Basis Trial. Blood.2023;142(1): 285
13. Thornburg CD, Simmons DH, von Drygalski A y col. Evaluating Gene Therapy as a Potential Paradigm Shift in Treating Severe Hemophilia. BioDrugs. 2023; 37:595-606

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Qué hacer frente al paciente que sangra en diferentes situaciones clínicas.

How to approach the patient with bleeding in different clinical scenarios.

Carlos G. Fondevila.

Clínica Bazterrica y Universidad del Salvador. Bs. As; Argentina.

c_fondevila@hotmail.com

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN V - DESÓRDENES HEMORRÁGICOS II

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 344-350
Octubre 2024

Palabras claves: fisopatología,
sangrado masivo,
resucitación con control de daño.

Keywords: pathophisiology,
massive bleeding,
damage control resucitation.

La hemorragia es un motivo de consulta frecuente para el hematólogo y una preocupación para clínicos,cirujanos, obstetras y anestesiólogos. Representa el 4% de los reclamos de malapraxis y hasta el 30% en obstetricia. Los reclamos judiciales ponen énfasis en el manejo subóptimo, resaltando la falta de identificación previa de factores de riesgo, el reconocimiento tardío del sangrado grave, la poca comunicación entre especialistas y la respuesta lenta en mucho debida a la falta de protocolos institucionales.

El paciente que sangra nos plantea un problema clínico que requiere una mente abierta[1,2]. Hay sangrados y sangrados… En ocasiones el escenario es más o menos leve (cutáneo, epistaxis, equimosis fáciles) o anticipable (post exodoncia, menorragia). En otras, el sangrado se instala de manera inesperada y catastrófica (trauma, obstetricia, rotura vascular): shock hemorrágico[2-4]. En ocasiones la semiología del sangrado sugiere una coagulopatía aún antes de ver el laboratorio (púrpura 'en ojos de mapache'→amiloide, púrpura palpable en MMII→ Scholein-Henoch, 'dedos negros' en manos y pies→ CID). En ocasión de una hemorragia luego de explosiones o desmembramientos, o ante un aneurisma roto, el grado de destrucción tisular y vascular dan una casi certeza de que ese sangrado no se explica por coagulopatía alguna y de que ningún soporte hemostático sería capaz de frenarlo.

Existen por lo tanto escenarios de sangrado controlados y descontrolados (imprevisible), así como sangrados de causa coagulopática u orgánica. (Tabla 1). **El sangrado coagulopático** puede deberse a una causa previa (hereditaria o adquirida) o a una causa adquirida agudamente. **Las coagulopatías preexistentes** (anticoagulados, doble antiagregados, hemofílicos, etc) son una causa infrecuente de sangrado debido a que la condición pudo anticiparse mediante el interrogatorio sistematizado, el uso de

BATs y el laboratorio. Sin embargo, en trastornos leves el laboratorio puede ser poco informativo y, en ocasiones, una coagulopatía leve pre-existente pudo pasar clínicamente inadvertida hasta enfrentar el desafío hemostático. Por otra parte, las **coagulopatías agudamente adquiridas** se presentan de manera inesperada ya que se originan a partir de la situación de base (ej., parto con embolismo amniótico, cirugía con bomba extracorpórea) o del propio sangrado muy prolongado. En estos casos el escenario es fundamental para orientar la causa. (Tabla 1 y Tabla 2). La presunción de la causa de sangrado en un abruptio no será la misma que ante la misma mujer que sangra luego de una cirugía de *bypass* coronario. El sangrado asociado a amnioembolismo se explica por mecanismos diferentes que el que se produce luego de una cirugía con circulación extracorpórea o el que se da en una leucemia aguda. (Tabla 2). Cuando el sangrado es quirúrgico, la semiología es orientadora: el sangrado coagulopático es difuso (microvascular), caracterizado por un babeo persistente, sin un vaso o sitio identificable y por sitios donde los tejidos se encuentran razonablemente aproximados. En ocasiones sangran sitios alejados del campo operatorio (equimosis no traumáticas, superficies mucosas o serosas, accesos vasculares). Identificar esta forma de sangrado depende mucho del juicio clínico y poco del laboratorio ya que el sangrado ocurre más allá de la expectativa del cirujano. Finalmente, y dentro de los mecanismos de sangrado coagulopático, deberemos considerar al sangrado mismo: un sangrado prolongado (debido, por ejemplo, a una resucitación ineficaz) es causa de daño endotelial por hipovolemia sostenida, hipoxia y acidosis (ver luego).

En cuanto al **sangrado de causa orgánica,** explica el 99% de los sangrados operatorios. Se caracteriza por afectar sitios de daño anatómico, vascular o tisular. Es un sangrado localizado, a partir de un sitio/vaso identificable. En este tipo de sangrado, el manejo de la hemostasia y el soporte transfusional son secundarios, al menos inicialmente. El control del sangrado requiere procedimientos de compresión mecánica, cirugía, suturas compresivas o angioembolización. En ocasiones un porcentaje de estas injurias serán anatómicamente no sobrevivibles. La falta de control a tiempo del sangrado orgánico promueve, por hipovolemia e hipoxemia, la instalación más o menos rápida de una endoteliopatía y la instalación de un sangrado coagulopático.

El sangrado grave es una situación poco frecuente y que requiere respuestas rápidas. Las publicacio-

Tabla 1. Diferentes tipos de sangrado y ejemplos.

Controlado	No controlado	Orgánico	Coagulopatía previa	Coagulopatía relacionada con la enf. de base o con el tratamiento del sangrado
Cx programada Cx ortopédica Cx bypass CP	Cx AA roto Abruptio Trauma Cx del trauma	Trauma vascular Desgarro canal de parto Acretismo	Hemofilia Dicumarinizado Doble antiagregado Falla renal Hepatopatía	CID Fibrinolisis SHINE CAT Coag. por resucitación

Cx= cirugía; CP= cardiopulmonar; AA= aneurisma aorta; SHINE= shock induced endoteliopathy; CAT= coagulopatía aguda del trauma

Tabla 2. Coagulopatías adquiridas en distintos escenarios

Trauma	Obstetricia	CCV	Aneurisma aorta	Leucemias	Cualquier sangrado grave
• Coagulopatía aguda del trauma (CAT)	• Consumo localizado • CID aguda • Fibrinolisis primaria/ independizada • Endoteliopatía	• Trombocitopatía • von Willebrand adquirido • Activación por contacto/ consumo de factores	• CID crónica/ reagudizada • Fibrinolisis	• CID • Fibrinolisis	• Coagulopatía de la resucitación

nes se han referido al sangrado grave utilizando diferentes nombres (masivo, exsanguinante o crítico)[2-4]. Los criterios para definirlo varían pero tienen en común la pérdida de mucha sangre en poco tiempo acompañada por inestabilidad hemodinámica (shock hipovolémico) e hipoxemia (deuda tisular de O2)[6,7]. Una definición simple sería todo sangrado con hipotensión (TAS <90) y taquicardia (FC >110), usualmente acompañado por signos de hipovolemia (piel fría, pulso blando, alteración del nivel de conciencia). Hay scores que permiten una definición más precisa (TASH, ABC). La importancia de definir un sangrado como grave o crítico es que amerita una resucitación más agresiva ya que la resucitación convencional termina en la muerte en un gran número de casos. Los escenarios más frecuentes de sangrado grave son el trauma, la cirugía del trauma, la cirugía cardiovascular (incluyendo cardíaca, de grandes vasos y rotura de aneurisma) y las calamidades obstétricas[4,7]. Hasta 3% de los casos de trauma (10% en caso de trauma de guerra), el 5-10% de la CCV, y el 1% de los partos pueden complicarse con sangrado grave. El sangrado es una causa importante de muerte: el 30% de las muertes en trauma, una de cada 4 muertes maternas, el 60% de las muertes en sangrado digestivo y el 100% de las muertes en rotura de aneurisma se deben al propio sangrado.

Entre 10-30% del trauma grave (en especial el trauma de guerra) presenta una coagulopatía desde el inico, preresucitativa y predilucional[2,8,9]. La causa de esta coagulopatía aguda del trauma (CAT) es una endoteliopatía (SHINE, *shock induced endoteliopathy*) explicada por la concurrencia de hipovolemia con hipoxemia, acumulación de deuda de O2 y acidosis, liberación de catecolaminas, *shedding* del glicocalix con pérdida de la trombo resistencia, *leak* capilar, edema tisular con falla pluriparenquimatosa y liberación de t-PA con hiperfibrinolisis[10-12]. En su etapa final, esta endoteliopatía se parece a la CID hiperfibrinolítica tanto por la forma en que sangra como por el laboratorio. En su etapa temprana, la CAT suele ser inaparente en el laboratorio convencional. Los TVE (test viscoeláticos) pueden mostrar tempranamente la hiperfibrinolisis así como el descenso del fibrinógeno funcional y la formación de coágulos friables[13].

La CID y la hiperfibrinolisis (con o sin CID) suelen complicar a la patología obstétrica[2]. En ocasiones, el consumo queda localizado en la placenta o útero a partir de una placenta retenida/anormalmente adherente, de un abruptio placentae o de la formación de grandes coágulos uterinos. La CID no es frecuente en el sangrado posparto: se asocia a amnioembolismo, abruptio severo/prolongado, pre-eclampsia severa o infección. El amnioembolismo es el *non plus ultra* de la coagulopatía por consumo con desfibrinación aguda; en ocasiones la severa coagulopatía no guarda relación con el escaso sangrado. La atonía uterina y las lesiones del canal de parto no presentan inicialmente coagulopatía hasta que la situación se complica por la aparición de una coagulopatía dilucional (ver luego). La pre-eclampsia causa inicialmente una endoteliopatía con depósito de fibrina y consumo localizado que puede evolucionar a consumo generalizado con sangrado posparto[2].

La CID asociada a sangrado (CID hemorrágica o fibrinolítica) es característica de algunos tumores (próstata, carcinosis de médula ósea), leucemias y malformaciones vasculares. También se presenta en la etapa final de las calamidades obstétricas y de la endoteliopatía del trauma[14,15].

La hiperfibrinolisis primaria o secundaria independizada de la CID se sospecha por un marcado descenso de α2 antiplasmina (<50%, y en especial <30%) y a un marcado aumento de los PDF y lo complejos PIC. La forma aguda (<30 minutos del sangrado) se ve en el 10% de casos más severos de trauma con CAT y en el amnioembolismo. La forma subaguda se observa luego de la hemodilución con cristaloides, al final de una resucitación prolongada y en el abruptio placentae. Estas formas tempranas de hiperfibrinolisis dan la base racional racional para el uso precoz de tranexámico en el sangrado en trauma y obstetricia[15].

El aneurisma aórtico y la LMA M3 son ejemplos de CID/fibrinolisis, en ocasiones crónica o subclínica. En ocasiones una CID crónica subclínica se transforma en aguda y descompensada a raíz del procedimiento operatorio o del parto, como se ve en la cirugía de aneurisma y durante el parto de un feto muerto retenido.

El tratamiento de cualquier sangrado comienza por la expansión con fluidos claros (cristaloides), sigue con la transfusión de GRD y, por último, la reposicion de factores de la coagulación y plaquetas[3]. **La coagulopatía de la resucitación (antes llamada dilucional)** se produce a partir del reemplazo rápido

de ±1 volemia. Se explica por la dilución de factores y de plaquetas. El shock hipovolémico y la deuda tisular de O2 contribuyen a la acidosis. La hipotermia y la hipocalcemia completan la tétrada letal del sangrado grave. Llegados a esta etapa, el aporte de procoagulantes no encuentra condiciones adecuadas para formar un coágulo firme a tiempo. Durante un sangrado grave, se requieren valores más altos de fibrinógeno, plaquetas y factores necesarios para formar un tapón de fibrina entrecruzada estable: estudios en trauma, obstetricia y CCV mostraron que se necesita un fibrinógeno entre 150-200 mg/dl, plaquetas 50-75 mil y factores (incluyendo XIII) entre 30-60%[16,17]. En caso contrario se formarán coágulos friables que serán rápidamente lisados perpetuándose el sangrado. Estudios experimentales mostraron que, cuando el sangrado es intenso, el aporte de plasma y plaquetas debe iniciarse precozmente. Cuando la reposición se demora (por ej., luego de 4-6 u GRD o cuando TP/APTT >1.5 xN), hay un punto sin retorno pasado el cual la infusión de procoagulantes no logra recuperar valores hemostáticos de fibrinógeno, plaquetas o factores[18,19]. En este sentido, se ha observado que la demora en detener el sangrado (tiempo hasta hemostasia) se acompañó de más mortalidad, falla renal, SDRA, falla multiorgánica, sepsis y TEV. El tiempo causa coagulopatía y cualquier sangrado orgánico suficientemente sostenido deviene en coagulopático. El sangrado sostenido perpetúa la mala perfusión endotelial con acidosis e hipotermia (SHINE). Cuando la reposición de factores y plaquetas ocurre luego del punto sin retorno se hace ineficaz para revertir la dilución. Esta etapa de "coagulopatía del final" se caracteriza por un sangrado refractario al soporte transfusional y que recuerda al de la CID fibrinolítica (CID like). Llegados a este punto, el rFVIIa ha mostrado utilidad ocasional.

Manejo del sangrado no anticipable

#1 La lesión debe ser anatómicamente sobrevivible.

#2 El sangrado debe detenerse tan pronto como sea posible (factor Tiempo). Ninguna forma de soporte hemostático es capaz de detener un sangrado orgánico. Compresión mecánica, cirugía incluyendo procedimientos abreviados o cirugía con control de daño (CCD), suturas compresivas, angioembolización, REBOA *(resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta*). La CCD es un procedimiento quirúrgico abreviado que soluciona de forma rápida aunque transitoria un riesgo vital inmediato (sangrado, lesión intestinal contaminante). El paciente regresa luego a la UTI donde se continúan los procedimientos resucitativos quedando la solución quirúgica definitiva para un tercer tiempo. Las indicaciones para CCD se resumen en la Tabla 3.

#3 En sangrado no compresible o por sitio no visible debe migrarse rápidamente a quirófano o hemodinamia

#4 En un escenario controlado el sangrado puede resucitarse de manera convencional o secuencial según normas ATLS (Tabla 4)

#5 En un escenario descontrolado la resucitación convencional tiene mucha mortalidad. El exceso de cristaloides agrava la acidosis (hiperclorémica) y la hemodilución así como la hiperfibrinólisis y favorece el sangrado. Los hemocomponentes se infunden demasiado tarde para el ritmo del sangrado. El procedimiento de resucitación con control de daño hemostático (RCD) consiste en limitar los cristaloides, mantener una TAS algo baja y resucitar con plasma y plaquetas desde el inicio anticipándose al punto sin retorno y a la dilución. (2,7,20) La RCD logró reducir la mortalidad en trauma, cirugía del trauma y cirugía de rotura de aneurisma. Por extrapolación se la ha utilizado también en sangrado obstétrico. (21-24) La RCD no mostró beneficio en otros sangrados (medicina, cirugía general y cirugía cardiovascular). Con el fin de evitar el desperdicio de un recurso escaso, debemos identificar rápidamente qué paciente podría beneficiarse de esta técnica de resucitación (Tabla 5).

Tabla 3. Indicaciones de cirugía con control de daño en ocasión de sangrado.

Sangrado venoso no solucionable quirúrgicamente
Sangrado sostenido a pesar de la transfusion de grandes volúmenes de hemocomponentes (>10 u GRD)
Requerimiento de fluidos persistente/creciente y sangrado activo no arterial
Inestabilidad hemodinámica o arritmias ventriculares
Sangrado coagulopático con hipotermia o acidosis

Table 4. Resucitación convencional (normas ATLS)

Cuándo se utiliza	Cómo se hace
Escenario controlado	Prioridad en mantener TAS
Shock hipovolémico I, II	Reposición secuencial
Sangrado controlado / controlable	Cristaloides
Tipo de lesión con bajo riesgo de sangrado masivo	GRD a partir de 1500 ml de resucitación
	PFC y plaquetas - aún sangrando luego de 4 a 12 u GRD - TP o KPTT >1.5 xN - sangrado microvascular (juicio clinico) Crioprecipitado si fibrinógeno <100

TAS= tension arterial sistólica; GRD= glóbulos rojos desplasmatizados; PFC= plasma fresco congelado

Tabla 5. Resucitación hemostática o con control de daño

Cuándo se utiliza	Cómo se hace
Escenario no controlado	Cirugía de control de daño (el mínimo procedimiento que detenga el sangrado, minimizando el tiempo operatorio, la hipotermia y la dilución)
Shock hipovolémico III, IV	Prioridad en revertir hipoperfusión y prevenir acidosis, hipotermia y hemodilución
Sangrado y TAS <70 mm Hg Shock index >1.7	Limitar cristaloides. Bolos de 500 mL (Ringer lactato). Hipotensión permisiva (TAS 80-90)
Sangrado no controlado / no controlable Sangrado venoso por sitio no accessible, no compresible o no visible	Corregir hipotermia y acidosis. Prevenir hipocalcemia
Tipo de lesión con riesgo de sangrado masivo	Frenar la hipofibrinolisis. 1 g tranexámico en bolo dentro de las 3 horas
Criterios de sangrado masivo, critico o exsanguinante (juicio clinico, scores)	Prevenir coagulopatía: resucitar desde el inicio con hemocomponentes o Cc. Fórmulas 1:1 o 1:1:1 (GRD:PFC:PLAQ) Concentrados específicos (CF o CCP)
Sangrado sostenido luego de 4 a 6 u GRD	Reposición a ciegas según juicio clinico o dirigida por resultados de TVE *(goal-directed)*. TVE demoran al menos 5-10 minutos en brindar alguna información. En sangrado exsanguinante, manejo híbrido: resucitación inicial según juicio clinico hasta resultados de TVE
Requerimiento de fluidos persistente/ creciente en sangrado activo no arterial	
Sangrado con respuesta a la resucitación transitoria o nula	
Sangrado con hipotermia o acidosis	
Sangrado microvascular	
Sangrado y cirugía o laparotomía >90 min	

TAS= tension arterial sistólica; GRD= glóbulos rojos desplasmatizados; PFC= plasma fresco congelado; PLAQ= plaquetas; Cc= concentrados; CF= concentrado de fibrinógeno; CCP= concentrado de complejo protrombina; TVE= test viscoelásticos

#6 El ácido tranexámico (1 g en bolo) tiene un lugar en el manejo inicial del sangrado grave en trauma, obstetricia y en sangrado cerebral traumático[25-29]. (No así en sangrado GI o en sangrado intracraneal no traumático)[25,26]. Mayor beneficio a mayor precocidad de uso. No beneficio y aún perjuicio si uso tardío >3 horas[28,29].

El tranexámico también tiene un lugar en la prevención y el tratamiento de otros sangrados, [30] incluyendo la CID crónica asociada a patología vascular[31].

#7 El uso temprano de plasma y de tranexámico *versus* cristaloides mostró reducir la inflamación, la endoteliopatía el leak capilar y la fibrinólisis.

#8 Los concentrados específicos se utilizan en lugar de los hemocomponentes (sobre todo en Europa). El CCP (concentrado complejo protrombina) tiene indicación y precedencia sobre el PFC en la corrección de la coagulopatía por dicumarínicos y en pacientes con sangrado o hemorragia intracraneal. El CF (concentrado fibrinógeno) ha sido utilizado en trauma y obstetricia[32,33]. En trauma, el CF no ha mostrado un beneficio claro sobre PFC y crioprecipitados. En obstetricia, el uso de CF en todo sangrado post parto vaginal o cesárea no mostró beneficios. El CF podría tener un lugar cuando el sangrado se asocie a fibrinógeno <200 mg/dl o TVE que sugiera deficiencia funcional (por ej., FIBTEM A5 <12mm y, en especial, <7mm) o en presencia de un coágulo friable[33]. También en casos donde se presuma hipofibrinogenemia: sangrado sostenido (>2000 ml), abruptio severo, embolismo amniótico o falla hepática.

#9 El rFVIIa ha sido empleado como último recurso en CCV, trauma y obstetricia[2]. Dosis única de 90 ug/kg (en CCV 20-40 ug/kg). Asegurando un mordiente adecuado (plaquetas, fibrinógeno y ph >7.1). En obstetricia se lo ha utilizado como recurso previo a la histerectomía. Se han reportado 11% de complicaciones trombóticas, en especial en >65 años o en presencia de factores de riesgo.

Conclusiones

El paciente internado con sangrado es un motivo de consulta frecuente. El escenario clínico es importante en la sospecha inicial de la causa.

Hay sangrados por organicidad y otros debidos a una coagulopatía previa o recién adquirida.

Toda coagulopatía pre existente debería estar previamente identificada mediante el interrogatorio, las herramientas o scores de sangrado y el laboratorio.

El sangrado coagulopático se caracteriza por ser microvascular. Tradicionalmente adscripto a la iatrogenia de la resucitación hoy sabemos que es multifactorial incluyendo daño al endotelio, hipotermia, acidosis, hipocalcemia y un tiempo hasta hemostasia prolongado.

De acuerdo al escenario, el sangrado coagulopático reviste diferentes formas. Entre otras CID, hiperfibrinolisis predominante, trombocitopatía, VWD adquirida, endoteliopatía del trauma y endoteliopatía del sangrado prolongado.

En sangrado de causa orgánica la participación del hematólogo es fútil, al menos inicalmente. Cuando el sangrado se prolongue podrá instalarse una coagulopatía.

Todo sangrado grave con shock hipovolémico se acompaña de endoteliopatía, hiperfibrinolisis y de una hemodilución rápida y profunda.

El trauma, la obstetricia y la rotura de aneurisma son los escenarios más frecuentes de sangrado grave y descontrolado.

La resucitación secuencial convencional es inadecuada en el sangrado grave ya que no previene la endoteliopatía ni la dilución.

La resucitación con control de daño adelanta la reposición de factores y plaquetas, limita la dilución con cristaloides y frena la hiperfibrinolisis. Demostró reducir la mortalidad en trauma y en cirugía de aneurisma roto.

Los TVE brindan mayor información y más rápida que el laboratorio convencional[33]. Permiten una reposición más racional con ahorro de hemocomponentes y sangre. El beneficio en mortalidad no es claro[33]. Sin embargo, cuando el sangrado sea exsanguinante el juicio clínico será insustituible ya que esperar 10 minutos por resultados no es una opción. Un equipo multidisciplinario con un tiempo de respuesta corto impactan en la sobrevida: se requiere de entrenamiento y de protocolos institucionales.

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Samuelson Bannow B, Konkle BA. How I approach bleeding in hospitalized patients. Blood 2023; 142:761-67.
2. Erdoes G, Faraoni D, Koster A, Steiner M, Ghadimi K, Levy J. Perioperative considerations in management of the severely bleeding coagulopathic patient. Anesthesiology 2023; 138:535-60.
3. Bonanno F. Management of hemorrhagic shock: physiology approach, timing and strategies. J Clin Med 2023; 12:260-91.
4. Cannon J. Hemorrhagic Shock. N Engl J Med 2018; 378:370-9.
5. Hunt B, Allard S, Keeling D y col. On behalf of the British Committee for Standards in Haematology. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. Br J Haematol 2015; 170:788-803.
6. Johansson PI, Stensballe J, Roberto Oliveri R y col. How I treat patients with massive hemorrhage. Blood. 2014; 124:3052-3058.
7. Mesar T, Larentzakis A, Dzik W, Chang Y, Velmahos 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; 152:574-580
8. Holcomb JB. A novel and potentially unifying mechanism for shock induced early coagulopathy. Ann Surg 2011; 254:201-202.
9. Moore E, Moore H, Kornblith L y col. Trauma-induced coagulopathy. Nat Rev Dis Primers 2021; 7:30
10. White N; Ward K, Shibani P; Strandenes G, Cap A. Hemorrhagic blood failure: Oxygen debt, coagulopathy and endothelial damage. Trauma Acute Care Surg. 2017; 82: S41-S49.
11. Ostrowski SR, Henriksen HH, Stensballe J y col. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: a prospective observational study of 404 severely injured patients. J Trauma Acute Care Surg 2017; 82:293-301.
12. Naumann D, Hazeldine J, Davies DJ y col. Endotheliopathy of trauma is an on-scene phenomenon, and is associated with multiple organ dysfunction syndrome: A prospective observational study. Shock 2018; 49:420-28.
13. Curry N, Davenport R, Pavord S y col. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding. A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol 2018, 182:789-80.
14. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. Blood 2018; 131:845-854.
15. Asakura H. Diversity of disseminated intravascular coagulation and selection of appropriate treatments. Int J Hematology 2021; 113:10-14.
16. Chauleur C, Cochery-Nouvellon E, Mercier E y col. Some hemostasis variables at the end of the population distributions are risk factors for severe postpartum hemorrhages. J Thromb Haemost 2008; 6:2067-74.
17. Fibri pp14.Charbit B, Mandelbrot L, Samain E y col. PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost. 2007; 5:266-73.
18. Hirshberg A, Dugas M, Banez EI, Scott BG, Wall MJ Jr, Mattox KL. Minimizing dilutional coagulopathy in exsanguinating hemorrhage: a computer simulation. J Trauma. 2003; 54:454-63.
19. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. Anesth Analg. 1995; 81:360-5.
20. Spahn D, Bouillon B, Cerny V y col. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Critical Care 2019; 23:98.
21. Carvajal JA, Ramos I, Kusanovic JP, Escobar MF. Damage-control resuscitation in obstetrics. J Matern Fetal Neonatal Med 2022; 35:785-798.
22. Pacheco LD, Lozada MJ, Saade GR, Hankins GDV. Damage-control surgery for obstetric hemorrhage. Obstet Gynecol 2018; 132:423-427.
23. Bienstock JL, Eke AC, Hueppchen NA. Postpartum Hemorrhage. N Engl J Med 2021; 384:1635-1645.
24. Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. Anaesthesia 2015; 70:78-86.
25. McQuilten ZK, Wood EM, Medcalf RL. When to use tranexamic acid for the treatment of major bleeding? J Thromb Haemost 2024; 22:581-593.
26. Relke N, Chornenki N, Sholzberg M. Tranexamic acid evidence and controversies: An illustrated review. Res Pract Thromb Haemost. 2021; 5:e12546.
27. Cai J, Ribkoff J, 2, Sven Olson S y col. The many roles of tranexamic acid: An overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. Eur J Haematol. 2020; 104:79-87.
28. CRASH-2 trials collaborators. 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.
29. 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; 389:2105-2116.
30. Pabinger I, Fries D, Schöchl H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. Wien Klin Wochenschr 2017: 129:303-316
31. Yamada S, Asakura H. Therapeutic strategies for disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm. Int. J. Mol. Sci 2022; 23:1296-1317.
32. Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A y col. FIB-PPH trial group. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. Br J Anaesth. 2015 Apr;114:623-33.
33. Collins PW, Cannings JR, Bruynseels D y col. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. Br J Anaesth. 2017;119 :411-421.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Thromboprophylaxis to prevent hospital-associated venous thromboembolism in adults and during pregnancy & the puerperium

Beverley J. Hunt.

Kings Healthcare Partners, London, UK.

Beverley.hunt@gstt.nhs.uk

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN VI - TROMBOPROFILAXIS EN DIFERENTES ESCENARIOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 351-359
Octubre 2024

Keywords: venous thromboembolism,
prevention,
risk assessment,
anticoagulation,
intermittent pneumatic compression.

Introduction

Hospital-associated venous thromboembolism (HAT) is defined as any case of VTE occurring during hospital admission and for up to 90 days post discharge. It accounts for over 50% of all cases of VTE[1]. Globally the WHO have estimated there are 10 million cases of hospital-associated VTE annually[2]. Modern clinical trials demonstrating the efficacy and safety of heparin thromboprophylaxis in surgical and medical patients were started in the 1970s[3]. The arrival of direct oral anticoagulants (DOACs), Covid-19 and concerns about whether graduated compression stockings also known as antiembolic stockings have any effect, have led to a revival of interest in the area. There are now many examples of the success of VTE risk assessment at a country level in reducing death due to HAT[4], but many countries have no thromboprophylaxis policies in place and many patients go unassessed. There are now plans from the WHO to help introduce VTE risk assessment to every hospital across the globe.

This paper aims to give an overview of VTE risk assessment, pharmacological and mechanical thromboprophylaxis to prevent HAT, and highlights where there is changing evidence and therefore guidelines are changing.

VTE Risk Assessment

Multiple risk assessment models (RAMs) are available, aiming to identify accurately patients at increased risk for VTE to enable them to receive thromboprophylaxis. Two recent systematic reviews have looked at RAMs. The first looked at 15, seven derived from individual patient data and eight developed by expert consensus[5]. The externally validated scores included Caprini[6], Geneva[7], IMPROVE[8], Kucher[9] and Padua[10]. Additionally, Padua, Geneva and Kucher RAMs were found to improve thromboprophylaxis rates. Another recent systematic review evaluated 24 unique validated RAMs[11]. Again, most of the studies focused on the Caprini, Padua, IMPROVE, Geneva and Kucher risk scores. Both reviews found the predictive performance of these RAMs varied considerably between different studies as well as between models. They concluded that these RAMs had weak predictive accuracy and validation

studies were heterogeneous with a high risk of bias. Consequently, the authors were unable to recommend one RAM over another. In addition to study design concerns, the use of thromboprophylaxis in a substantial number of the studies would have impacted on the performance of the RAMs.

There is interest in generating more sensitive and specific RAMs to target high risk individuals and not to use thromboprophylaxis in the low risk patients. The area where this is most development is in orthopaedics, where by using highly specific VTE risk assessment tools, there is increased sensitivity in detecting those at risk of VTE. The TRiP(plasty)-score has been validated in a large multinational cohort study after hip and knee surgery It comprises 12 clinical predictors, easily elicited while taking a patient history. Application of the TRiP(plasty)-score in the the validation population revealed the majority (70%) as low risk, 22% patients at moderate risk and 7.7% at high risk.

About 2% of patients with lower limb injuries requiring immobilisation develop DVT without thromboprophylaxis. The TRiP(cast) score includes 14 items relating to trauma severity, type of immobilisation and patient characteristics[14,15]. A cut-off score of 7 enabled about half of the patients in the POT-CAST trial to be identified as low risk for VTE. The TRiP(cast) score is available as a mobile phone application and is a useful tool for research as well as clinical practice. The CASTING randomised implementation trial further demonstrated the validity and safety of TRiP(cast) in identifying a low-risk cohort, defined as TRiP(cast) score <7, in whom thromboprophylaxis can be safely withheld (negative predictive value 99.3%)[16]. The best prophylaxis strategy for patients with lower limb immobilisation is being determined in two ongoing studies; RIVAcast in France and TiLLI in the UK, both of which employ the TRiP(cast) score to risk stratify patients into low and high-risk groups[16-18].

Risk assessment in cancer patients

The best-known RAM for cancer patients, the Khorana score applies to ambulatory patients only. It includes five patient characteristics: cancer site, BMI and 3 full blood count parameters[19]. and has been widely validated in studies which including over 50,000 patients. The Khorana score was used to risk stratify patients in recent thromboprophylaxis studies in ambulatory cancer patients that employed rivaroxaban and apixaban, CASSINI and AVERT[20,21]. While recent guidelines recommend thromboprophylaxis in ambulatory patients identified to be at intermediate or high risk (e.g. Khorana score >2) using a validated RAM, this is yet to be widely practiced. Further more sophisticated modified RAMs have been developed , such as the Vienna CATS score or PROTECHT score that respectively include biomarkers and treatment regimens[22-24].

Risk of bleeding in hospitalised patients

The IMPROVE RAM, based on data from over 15,000 patients acutely ill hospitalised patients is the only validated risk score for bleeding in medical patients[25]. The IMPROVE bleeding risk score (BRS) includes 11 clinical and lab risk factors identifiable at admission. The validation study including over 12,000 acutely ill medical patients identified about one in five scored >7 and were consequently at high risk for bleeding. There have been recent attempts to apply the IMPROVE score to surgical patients. In a large Chinese cohort of surgical patients the IMPROVE BRS showed good predictive power for major bleeding, particularly in patients undergoing abdominal surgery[26]. In a recent US study of more than 1.2 million surgical and non-surgical patients increased IMPROVE and Consensus scores were associated with increased bleeding rates, but they had a low ability to predict bleeding within 90 days of admission, and their performance was not judged adequate enough to justify their routine use[27].

Pharmacological thromboprophylaxis

Currently pharmacological thromboprophylaxis reduces the risk of VTE in hospitalised patients by up to 60%[28]. The currently used doses and duration of licensed agents attain the best balance between prevention and bleeding. Indeed, clinical trials show that the potential benefit of escalating dosage and/or duration is offset by the concomitant increased incidence of bleeding Studying bleeding outcomes require systematic evaluation too using ISTH definitions to ensure a standardised approach[29-31].

A) Acute medical illness

HAT occurs most frequently within medical patients when compared to other groups of hospital patients, often despite optimal thromboprophylaxis,

highlighting this as an area for a better future anticoagulant[32].

Special groups of medical patients

a) COVID-19

VTE became well recognised as significant complication of COVID-19 pneumonitis, with prevalence particularly increased in those requiring critical care admission (22.7% compared to 7.9% with ward based care)[33]. It is now recognised that the changes seen on CTPA were largely caused by immunothrombosis (local thrombosis due to inflammation, rather than PE secondary to DVT). Large randomised controlled trials showed that therapeutic anticoagulation with LMWH/UFH but not DOACs improved clinical outcome in moderately ill patients (requiring oxygen support but not mechanical ventilation), but had no benefit in those on critical care,[34,35] where an increased risk of bleeding was reported[36-38]. Further analyses of these multiplatform studies suggest therapeutic anticoagulation is most likely to benefit patients with less severe illness at hospitalisation, and lower body mass index (BMI, <30kg/m2), with greater harm seen in those with severe illness (requiring organ support) at presentation and with increasing BMI[39]. It is important to remember however that these studies were not designed to evaluate anticoagulation for HAT prevention, although later studies, and confirmed reduced HAT with higher dose thromboprophylaxis but at a cost of increased bleeding[40-42]. Current guidelines recommend standard thromboprophylaxis to patients admitted with COVID-19 and a low bleeding risk, with consideration of therapeutic heparin for non-critically ill patients requiring oxygen support[43-45].

b) Critically ill patients

Historically UFH was favoured in critically ill patients, however a network meta-analysis of 13 RCTs including 9619 patients found LMWH was more effective than UFH in reducing DVT (OR 0.72, 95% CI 0.46 -0.98), without a clear difference in major bleeding[46]. An important group in critical care are those with renal failure, and a post hoc subgroup analysis of the PROTECT study focussed on critically ill patients with renal impairment (CrCl<30ml/min, n=590) found that dalteparin was as effective in reducing VTE with no increase in major bleeding[47]. Furthermore, advantages of LMWH including lesser frequent injections, lower cost (in Europe) and reduced risk of heparin induced thrombocytopenia. Even in the United States (where UFH cheaper than LMWH), a US real world comparative effectiveness and economic analysis favoured LMWH, due to lower adjusted hospitalisation costs associated with lesser risk of VTE, bleeding and mortality(48).

c) Ambulatory patients with cancer

The use of low dose DOACs have been shown to reduce risk of HAT in ambulatory patients with cancer without significantly increasing the risk of major bleeding (HR 1.96, 95% CI 0.59-6.49)[20,21]. A meta-analysis of 14 studies (8226 patients) found anticoagulation significantly reduces both the risk of VTE (OR 0.45, 95% CI 0.36- 0.56) and death (8 studies, 3772 patients; OR 0.61, 95% CI: 0.47-0.81), but the risk of major bleeding was increased in those receiving anticoagulants (OR 1.43, 95% CI 1.01-2.01)[49]. ASH suggests offering apixaban or rivaroxaban to ambulatory patients receiving systemic chemotherapy for cancer at high risk of VTE (as defined by a validated risk assessment tool)[50]. In Europe, DOACs are not licenced for primary VTE prevention outside major orthopaedic surgery.

B) Surgical thromboprophylaxis

While significant advances in surgical and anaesthesia techniques alongside enhanced recovery programmes (incorporating adequate hydration and early mobilisation), have reduced perioperative morbidity and mortality over the last decades HAT remains a significant postoperative problem. The choice of thromboprophylaxis is largely limited to LMWH/UFH by medication licencing, with DOACs evaluated following orthopaedic surgery but less so following other surgical procedures. A recent network meta-analysis of 68 randomised controlled trials (RCTs) of over 45,000 non-cardiac surgery patients, reported both low dose LMWH and DOACs similarly reduced the risk of VTE (OR 0.19, 95% CI 0.07 – 0.54 and 0.17, 0.07 -0.41 respectively), with an associated significant increased risk of bleeding (LMWH 2.04, 95% CI 1.28-3.22; DOAC 2.01, 1.08 – 3.73)[51].

Special cases:

Major orthopaedic surgery

Patients undergoing major orthopaedic surgery such as total hip arthroplasty (THA) or total knee arthroplasty (TKA) used to be considered very high

risk for HAT, but enhanced recovery with measures such as early mobilisation resulting in a four-fold reduction in post-operative HAT[52]. Even with thromboprophylaxis and enhanced recovery however the HAT incidence still remains significant at 1.0 to 1.5% within 3 months after THA or TKA[53].

Direct oral anticoagulants and cancer surgery

Two recent RCTs evaluated extended thromboprophylaxis following cancer surgery. Rivaroxaban 10mg once daily for three weeks was superior to placebo in patients post laparoscopic colorectal cancer surgery in reducing the composite of objectively confirmed symptomatic VTE, asymptomatic DVT and VTE deaths at four weeks (OR 0.26; 95% CI, 0.07-0.94)[54]. Of note, all patients received LMWH prophylaxis prior to randomisation. The incidence of major bleeding in patients receiving rivaroxaban was 0.7% (compared to 0 in placebo). Apixaban was found to be as effective and safe as enoxaparin 40mg daily for 28 days in 400 women post gynaecological cancer surgery, with greater patient satisfaction and less pain associated with medication[55]. These studies led to the American Society of Clinical Oncology to include rivaroxaban and apixaban as an option for extended thromboprophylaxis following cancer surgery with a caveat that the level of evidence remains low due to variation in timing of DOAC initiation, duration of initial heparin lead-in, and in both type of cancer, and surgery performed[13].

Direct oral anticoagulants post lower limb orthopaedic surgery

Two meta-analysis of eight studies found oral direct Xa inhibitors to be superior to LMWH in prevention of DVT (RR 0.58, 95% CI 0.44- 0.78) in both hip and lower limb fracture without significantly increasing bleeding[56,57]. A further RCT of rivaroxaban 10mg once daily compared to prophylactic enoxaparin in patients undergoing non-major lower limb orthopaedic surgery reported rivaroxaban was superior in preventing major VTE (0.2% vs 1.1%, risk ratio 0.25, 95% CI 0.09 – 0.75), with a similar risk of clinically relevant bleeding[58].

Aspirin as a thromboprophylactic agent in orthopaedic surgery

Over twenty years ago, a retrospective analysis of the PEP trial suggested aspirin 160mg was effective in reducing VTE post hip fracture surgery[59]. There remains significant surgical interest in aspirin due to perceived potential reduced risk of bleeding, and consequent joint infection. A recent meta-analysis challenges this potential advantage and reported significantly increased risk of deep joint infection in post-arthroplasty patients receiving warfarin, but with similar rates between patients receiving aspirin or LMWH[60]. There is variation in international guidance documents with ASH suggesting use of aspirin or anticoagulants post total hip/knee arthroplasty with a preference for DOACs when an anticoagulant is used[61]. The European Association of Anaesthesiology similarly supports the use of aspirin following TKA, THA and hip fracture surgery[62]. NICE guidance favours LMWH or rivaroxaban following THATKA (based on cost savings rather than equivalent efficacy)[63].

The METRC trial compared aspirin to LMWH in >12 000 patients with 'extremity trauma' (including isolated upper limb injuries), with a change in primary outcome mid- trial from PE death to all-cause mortality and found no difference in all-cause mortality (with PE deaths uncommon, <0.1%). There was a non-significant reduction in symptomatic DVT with LMWH (2.51% aspirin, 1.71% LWMH), but no significant difference in bleeding or deep wound infection between arms[64]. Unfortunately the inclusion of a wide range of patients with isolated upper limb which have a negligible risk of VTE, to ankle fractures, along with a primary outcome of uncertain relevance to the intervention does not sufficiently reassure that aspirin is non-inferior for VTE prevention in patients with higher VTE-risk injuries (e.g pelvic fracture)[64]. A further study of 9711 patients undergoing elective major orthopaedic surgery found LMWH to be superior to aspirin in preventing symptomatic VTE[65]. Symptomatic VTE occurred in 3.45% of aspirin users compared to 1.85% of those receiving LMWH. Further studies of aspirin targeting cohorts at highest risk of VTE, such as hip fragility fractures, would provide a more definitive signal of efficacy and some are due to start[66,67].

F) Extended pharmacological thromboprophylaxis

Extended thromboprophylaxis is the term used thromboprophylaxis after discharge. Trials using LMWH in hip and knee replacement in the 1990s showed that extended thromboprophylaxis reduce the risk of HAT more than thromboprophylaxis in hospital alone without increasing bleeding risk

beyond an acceptable level.

Extended thromboprophylaxis trials in medical patients have been disappointing in that while extended LMWH or a DOAC significantly reduced the rate of HAT events vs. placebo, the rate of major haemorrhages at 30 days was significantly greater in the extended-duration enoxaparin group[68,69]. Betrixaban is an oral factor Xa inhibitor was evaluated in a large, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, multinational clinical trial (APEX) compared with short term enoxaparin[70]. The study population in APEX was carefully selected to include acute medically ill patients who were at an increased risk of HAT, including measuring D-dimer levels, but who also had a lower risk of bleeding when compared with the patient populations from past studies. The study showed a significant reduction in VTE events after 35 to 42 days of betrixaban compared with short-term enoxaparin, without increase in major bleeding. As a result betrixaban received a license for use in medical patients in the USA, but was not approved by the EMA, and betrixaban has subsequently been withdrawn from the market by the manufacturer.

Mechanical thromboprophylaxis

It is astonishing in 2024 that anti-embolic stockings are used globally, and yet the modern evidence to support their use has not been present. In the UK a multidisciplinary group led by Prof Alun Davies are doing a series of randomised trials to examine the use of antiembolic stockings in surgical patients. Previously a group in Scotland investigated anti-embolic stockings in stroke patients in a group of studies known as the CLOTs studies (Clots in legs Or sTockings after Stroke). and showed no benefit indeed some harm such as skin breaks. However intermittent pneumatic compression (IPC) has been shown to be an effective and inexpensive method of reducing the risk of HAT in immobile stroke patients[71-74]. After these trials IPC was recommended for use in all UK stroke units.

The first RCT in surgical patients from the UK team, the GAPS study, investigated whether the use of anti embolic stockings (AES) offers any additional benefit when pharmacothromboprophylaxis is used for VTE prophylaxis in moderate risk surgical patients[75]. 1905 elective surgical inpatients (≥18 years) were randomised to receive LMWH thromboprophylaxis alone or LMWH and AES. The primary outcome was imaging confirmed lower limb DVT or PE within 90 days of surgery, and occurred in 1.7% patients in the LMWH alone group compared with 1.4% in the LMWH and GCS group. The risk difference between the two groups was 0.30% (95% confidence interval −0.65% to 1.26%), (P<0.001 for non-inferiority). These findings indicate that GCS might be unnecessary in most patients undergoing elective surgery.

Two further trials are in progress, 20,000 low risk surgical patients are randomised to stockings versus no stocking (the PETS trial)[76] and stocking use as an adjunct to extended duration pharmacological thromboprophylaxis for surgical patients at highest VTE risk has also started (the GRACE study)[77].

In contrast to the paucity of benefit of anti-embolic stockings, there is ample evidence that intermittent pneumatic compression (IPC) has a beneficial effect. Multiple meta -analyses and systematic reviews indicate there is benefit from the use of IPC alone, with comparable effects to pharmacological thromboprophylaxis alone without increased bleeding risk[78]. There is low-quality evidence suggesting the additional use of IPC to pharmacological thromboprophylaxis reduces HAT[79,80]. Further large high-quality randomized trials are warranted to clarify how long to use IPC after surgery in modern patients who are mobilised early.

Obstetric thromboprophylaxis

VTE occurs in 1-2% of all pregnancies and remains a major preventable cause of maternal mortality, in many countries such as the UK, for despite active thromboprophylaxis guidelines and implementation it remains the main direct cause of death in pregnancy[81]. In order to protect the fetus from harm, LMWHs are the only pharmacological agent used routinely for thromboprophylaxis because they do not cross the placenta The risks of DOACs to a human fetus are uncertain and so not recommended. IN the UK The Royal College of Obstetricians VTE risk assessment tool is used in almost all obstetric unitsl[82]. However their VTE risk assessment tool has come under criticism because its use results in many more patients receiving LMWH than other widely used tools[83]. Their VTE assessment tool has been modified in Wales where a number of risks have been removed or altered, and this has

not affected the underlying rates of VTE[84]. Furthermore what is also apparent for those who manage pregnant patients with VTE is that a significant number of pregnant women with VTE do not have any conventional risk factors, i.e the risk assessment tool is missing vital risk factor(s) that we currently do not recognise.

Unbelievably there have been no modern RCTs of the use of LMWH or mechanical thromboprophylaxis in pregnancy, so all the current recommendations are based on extrapolations from non-pregnant studies. The difficulty of running trials in pregnancy is not to be underestimated, especially in prevention of a low frequency event such as VTE. We are however, spending many millions on thromboprophylaxis in pregnancy with no direct evidence of benefit. A UK group have estimating the value of future research to improve guidelines on thromboprophylaxis for women during pregnancy and after delivery. The group report greatest uncertainty regarding provision of thromboprophylaxis in women with high VTE risk antepartum and in obese women postpartum, largely driven by uncertainty of efficacy of thromboprophylaxis in pregnancy and the puerperium. A RCT of postpartum prophylaxis (LMWH vs nil) in obese women with an additional risk factor is proposed as the most cost effective and acceptable strategy (requiring 300 participants per arm) to establish efficacy of LMWH in preventing VTE in the postpartum period[85].

Factor XI inhibitors- are they the future?

The goal of pharmacological research in thromboprophylaxis is to find an agent, that reduces thrombotic risk further with minimal bleeding compared to currently used agents. FXI inhibition is being investigated as a possible way forward. A meta-analysis of these four studies demonstrated Factor XI inhibitors were superior to LMWH in preventing VTE (OR 0.50, 95% CI 0.36-0.69) with a significant reduction in major and clinically relevant non-major bleeding (OR 0.41, 95% CI 0.22 -0.75)[86].

Practical delivery of thromboprophylaxis in a hospital

Delivering thromboprophylaxis for all adult patients in a hospital can be challenging. It requires educating all the medical staff to give them an up-to-date view of HAT and moderna thromboprophylaxis. Protocols for thromboprophylaxis in each speciality need writing and buy in from those who will prescribe thromboprophylaxis. VTE risk assessment needs to be installed ideally on an electronic system so that a "hard stop" can be used to ensure all admissions get risk assessed. This area will be discussed in the lecture.

Conclusion

HAT remains a major avoidable cause of hospital-associated harm. Research studies are increasingly focused on personalisation of thromboprophylaxis by optimising VTE risk assessment to identifying those at highest risk, who are most likely to benefit from thromboprophylaxis. There remain significant areas where further research is required, particularly in pregnancy, understanding the role (if any) of anti-embolic stockings and in optimising the choice, dose and duration of pharmacological thromboprophylaxis in both medical and post-operative patients.

Declaration of conflict of interest: the author declares has no conflicts of interest.

Bibliografía

1. Hunt BJ. The prevention of hospital-acquired venous thromboembolism in the United Kingdom. Br J Haematol. 2009 Mar;144(5):642-52. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07517.x. Epub 2008 Nov 29. PMID: 19076173.
2. Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, Prasopa-Plaizier N, Waters H, Bates DW. The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of observational studies. BMJ Qual Saf 2013; 22(10): 809-15.
3. Kakkar VV, Corrigan T, Spindler J, et al. Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery. A double-blind, randomised trial. Lancet 1972; 2(7768): 101-6.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Venous Thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism: National Guidelines Centre, 2018.
4. Beresford MJ, Hunt BJ, Roberts L, Horner D, Arya R, Fowler A. The role of health policy in the prevention of venous thromboembolism in the UK National Health Service-Learning from the past, looking to the future. Future Healthc J. 2024 Feb 28;11(1):100016. doi: 10.1016/j.fhj.2024.100016. PMID: 38646038; PMCID: PMC11025054.
5. Darzi AJ, Repp AB, Spencer FA, et al. Risk-assessment models for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: an overview of systematic reviews. Blood Adv 2020; 4(19): 4929-44.
6. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis Mon 2005; 51(2-3): 70-8.
7. Chopard P, Spirk D, Bounameaux H. Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprophylaxis. J Thromb Haemost 2006; 4(4): 915-6.
8. Spyropoulos AC, Anderson Jr FA, Fitzgerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalised medical patients at risk for VTE. Chest 2011; 140(3): 706-14.
9. Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. New England Journal of Medicine 2005; 352(10): 969-77.
10. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. Journal of Thrombosis & Haemostasis 2010; 8(11): 2450-7.
11. Pandor A, Tonkins M, Goodacre S, et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review. BMJ Open 2021; 11(7): e045672.
12. Nemeth B, Smeets M, Pedersen AB, et al. Development and validation of a clinical prediction model for 90-day venous thromboembolism risk following total hip and total knee arthroplasty: a multinational study. J Thromb Haemost 2024; 22(1): 238-48.
13. van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A, et al. Thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy and Lower-Leg Casting. New England Journal of Medicine 2016; 376(6): 515-25.
14. Nemeth B, van Adrichem R, Nelissen R, le Cessie S, Cannegieter SC. Individualized Thromboprophylaxis in Patients with Lower-Leg Cast Immobilization-A Validation and Subgroup Analysis in the POT-CAST Trial. Thromb Haemost 2019; 119(9): 1508-16.
15. Nemeth B, Douillet D, le Cessie S, et al. Clinical risk assessment model to predict venous thromboembolism risk after immobilization for lower-limb trauma. eClinicalMedicine 2020; 20.
16. Douillet D, Penaloza A, Viglino Dea. Targeted prophylactic anticoagulation based on the TRiP(cast) score in patients with lower limb immobilisation: a multicentre, stepped wedge, randomised implementation trial. . Lancet 2024: in press.
17. Douillet D, Riou J, Thoma M, et al. Thromboembolic risk stratification by TRiP(cast) score to rationalise thromboprophylaxis in patients with lower leg trauma requiring immobilisation: a study protocol of the casting stepped-wedge cluster randomised trial. BMJ Open 2021; 11(6): e045905.
18. TiLLI https://www.bonejointhealth.ac.uk/thromboprophylaxis-in-lower-limb-immobilisation-tilli/.
19. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008; 111(10): 4902-7.
20. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med 2019; 380(8): 711-9.
21. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. N Engl J Med 2019; 380(8): 720-8.
22. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. Blood 2010; 116(24): 5377-82.
23. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. Intern Emerg Med 2012; 7(3): 291-2.
24. Li A, La J, May SB, et al. Derivation and Validation of a Clinical Risk Assessment Model for Cancer-Associated Thrombosis in Two Unique US Health Care Systems. Journal of Clinical Oncology 2023; 41(16): 2926-38.
25. Decousus H, Tapson VF, Bergmann J-F, et al. Factors at Admission Associated With Bleeding Risk in Medical PatientsFindings From the IMPROVE Investigators. CHEST Journal 2011; 139(1): 69-79.
26. Zhang Z, Zhai Z, Li W, et al. Validation of the IMPROVE bleeding risk score in Chinese medical patients during hospitalization: Findings from the dissolve-2 study. Lancet Reg Health West Pac 2020; 4: 100054.
27. Sahoo S, Hayssen H, Englum B, et al. Prediction of bleeding in patients being considered for venous thromboembolism prophylaxis. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders 2023; 11(6): 1182-91.e13.
28. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopaedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e227S-e77S.
29. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2015; 13(11): 2119-26.
30. Schulman S, Kearon C, the SOCOAOTS, Standardization Committee Of The International Society On T, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2005; 3(4): 692-4.
31. Eck RJ, Elling T, Sutton AJ, et al. Anticoagulants for thrombosis prophylaxis in acutely ill patients admitted to hospital: systematic review and network meta-analysis. Bmj 2022; 378: e070022.
32. Roberts LN, Hunt BJ, Briggs TW, Arya R. Prevention of

hospital-associated venous thromboembolism - Insight from the Getting It Right First Time thrombosis survey in England. Br J Haematol 2022.

33. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost 2020.

34. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. Bmj 2021; 375: n2400.

35. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; 385(9): 790-802.

36. Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 385(9): 777-89.

37. Investigators I. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. JAMA 2021; 325(16): 1620-30.

38. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2021; 181(12): 1612-20.

39. Goligher EC, Lawler PR, Jensen TP, et al. Heterogeneous Treatment Effects of Therapeutic-Dose Heparin in Patients Hospitalized for COVID-19. JAMA 2023; 329(13): 1066-77.

40. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. Circulation 2022; 146(18): 1344-56.

41. Valeriani E, Porfidia A, Ageno W, Spoto S, Pola R, Di Nisio M. High-dose versus low-dose venous thromboprophylaxis in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Intern Emerg Med 2022; 17(6): 1817-25.

42. Patell R, Chiasakul T, Bauer E, Zwicker JI. Pharmacologic Thromboprophylaxis and Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Pooled Analysis. Thromb Haemost 2021; 121(1): 76-85.

43. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Thromboprophylaxis in Patients With COVID-19: A Brief Update to the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2022; 162(1): 213-25.

44. NICE Covid-19 rapid guideline: Managing Covid-19. 8.3 Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis. Available at: https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Qb5n/rec/LwomXL.

45. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. J Thromb Haemost 2022; 20(10): 2214-25.

46. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. VTE Prophylaxis in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Chest 2022; 161(2): 418-28.

47. Pai M, Adhikari NKJ, Ostermann M, et al. Low-molecular-weight heparin venous thromboprophylaxis in critically ill patients with renal dysfunction: A subgroup analysis of the PROTECT trial. PLoS One 2018; 13(6): e0198285.

48. Veeranki SP, Xiao Z, Levorsen A, Sinha M, Shah BR. Real-World Comparative Effectiveness and Cost Comparison of Thromboprophylactic Use of Enoxaparin versus Unfractionated Heparin in 376,858 Medically Ill Hospitalized US Patients. Am J Cardiovasc Drugs 2021; 21(4): 443-52.

49. Becattini C, Verso M, Munoz A, Agnelli G. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. Haematologica 2020; 105(3): 838-48.

50. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv. 2021 Feb 23;5(4):927-974. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003442. Erratum in: Blood Adv. 2021 Apr 13;5(7):1953. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004734. PMID: 33570602; PMCID: PMC7903232.

51. Marcucci M, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Yang S, et al. Benefits and harms of direct oral anticoagulation and low molecular weight heparin for thromboprophylaxis in patients undergoing non-cardiac surgery: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. Bmj 2022; 376: e066785.

52. Kahn SR, Shivakumar S. What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery. Res Pract Thromb Haemost. 2020 Mar 9;4(3):366-376. doi: 10.1002/rth2.12323. PMID: 32211571; PMCID: PMC7086463.

53. Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 30;3(3):CD004179. doi: 10.1002/14651858.CD004179.pub2. PMID: 27027384; PMCID: PMC10332795.

54. Becattini C, Pace U, Pirozzi F, et al. Rivaroxaban vs placebo for extended antithrombotic prophylaxis after laparoscopic surgery for colorectal cancer. Blood 2022; 140(8): 900-8.

55. Longo de Oliveira ALM, de Oliveira Pereira RF, Agati LB, et al. Rivaroxaban Versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis After major Gynecological Cancer Surgery: The VALERIA Trial : Venous thromboembolism prophylAxis after gynecoLogical pElvic cancer surgery with RIvaroxaban versus enoxAparin (VALERIA trial). Clin Appl Thromb Hemost 2022; 28: 10760296221132556.

56. Wæver D, Lewis D, Saksø H, Borris LC, Tarrant S, Thorninger R. The Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Following Lower Limb Fracture Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. J Orthop Trauma 2021; 35(4): 217-24.

57. Nederpelt CJ, Bijman Q, Krijnen P, Schipper IB. Equivalence of DOACS and LMWH for thromboprophylaxis after hip fracture surgery: Systematic review and meta-analysis. Injury 2022; 53(3): 1169-76.

58. Samama CM, Laporte S, Rosencher N, et al. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. New England Journal of Medicine 2020; 382(20): 1916-25.

59. group Ptc. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. The Lancet 2000; 355(9212): 1295-302.

60. Hughes LD, Lum J, Mahfoud Z, Malik RA, Anand A, Charalambous CP. Comparison of Surgical Site Infection Risk Between Warfarin, LMWH, and Aspirin for Venous Thromboprophylaxis in TKA or THA: A Systematic Review and Meta-Analysis. JBJS Rev 2020; 8(12): e20.00021.

61. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of

Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. Blood Advances 2019; 3(23): 3898-944.

62. Jenny JY, Pabinger I, Samama CM. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Aspirin. Eur J Anaesthesiol 2018; 35(2): 123-9.
63. Overview | Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism | Guidance | NICE
64. O'Toole RV, Stein DM, O'Hara NN, et al. Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis after a Fracture. N Engl J Med 2023; 388(3): 203-1.
65. Villarreal JV, Shibuya N, Jupiter DC. Thromboprophylaxis and Bleeding Complications in Orthopedic and Trauma Patients: A Systematic Review. J Foot Ankle Surg 2021; 60(5): 1014-22.
66. Group CS. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The CRISTAL Randomized Trial. JAMA 2022; 328(8): 719-27.
67. Pellegrini JVD, Eikelboom JW, Evarts CM, et al. Randomised comparative effectiveness trial of Pulmonary Embolism Prevention after hiP and kneE Replacement (PEPPER): the PEPPER trial protocol. BMJ Open 2022; 12(3): e060000.
68. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. New England Journal of Medicine 2011; 365: 2167-77.
69. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. New England Journal of Medicine 2013; 368(6): 513-23.
70. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, Hernandez AF, Gibson CM; APEX Investigators. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. N Engl J Med. 2016 Aug 11;375(6):534-44. doi: 10.1056/NEJMoa1601747. Epub 2016 May 27. PMID: 27232649.
71. CLOTS Trial Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic
72. compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentred randomised controlled trial. The Lancet 2013; 382: 516-24.
73. The CLOTS Trial Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet 2009; 373(9679): 1958-65.
74. Clots Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. Ann Intern Med 2010; 153(9): 553-62.
75. Shalhoub J, Lawton R, Hudson J, et al. Graduated compression stockings as adjuvant to pharmaco-thromboprophylaxis in elective surgical patients (GAPS study): randomised controlled trial. Bmj 2020; 369: m1309. Cohen AT, Harrington RA,
76. PETS Trial | Faculty of Medicine | Imperial College London
77. GRACE | Faculty of Medicine | Imperial College London
78. Yang Y, Huang D, Wang M, Liang Z. Can Intermittent Pneumatic Compression Reduce the Incidence of Venous Thrombosis in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2020; 26: 1076029620913942.
79. Kakkos S, Kirkilesis G, Caprini JA, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2022; 1(1): Cd005258.
80. Duval C, Sirois C, Savoie-White FH, et al. Effect of Intermittent Pneumatic Compression in Addition to Pharmacologic Prophylaxis for Thromboprophylaxis in Hospitalized Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Explor 2022; 4(10): e0769.
81. MBRRACE-UK_Maternal_Compiled_Report_2023.pdf (ox.ac.uk)
82. Gynaecology RCoOa. Reducing the risk of Venous Thromboembolism during the Pregnancy and Puerperium, Greentop guideline 37a, 2015.
83. Palmerola KL, D'Alton ME, Brock CO, Friedman AM. A comparison of recommendations for pharmacologic thromboembolism prophylaxis after caesarean delivery from three major guidelines. BJOG 2016; 123(13): 2157-62.
84. Shacaluga A, Rayment R. Venous thromboembolic risk assessment in pregnancy: comparison of the All-Wales maternity risk assessment tool with guidance from the Royal College of Obstetrics and Gynaecology. Br J Haematol 2019; 185(1): 162-5.
85. Davis S, Pandor A, Sampson F, et al. Estimating the value of future research into thromboprophylaxis for women during pregnancy and after delivery: a value of information analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2024.
86. Presume J, Ferreira J, Ribeiras R, Mendes M. Achieving higher efficacy without compromising safety with factor XI inhibitors versus low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery-Systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2022; 20(12): 2930-8.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Tromboprofilaxis en pediatría

Thromboprophylaxis in pediatric patients

Carolina Cervio[1].

[1] *Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan" – Bs. As; Argentina.*

ccervio@garrahan.gov.ar

VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - SESIÓN VI - TROMBOPROFILAXIS EN DIFERENTES ESCENARIOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis: 360-367
Octubre 2024

Palabras claves: tromboprofilaxis,
pediatría,
trombosis.

Keywords: thromboprophylaxis,
children,
thrombosis.

Las complicaciones trombóticas en la población general pediátrica son infrecuentes en comparación con la población adulta. Sin embargo, en los hospitales de alta complejidad se ha convertido en un escenario habitual a lo largo de las últimas décadas, especialmente en lo que refiere al tromboembolismo venoso (TEV), llegando a afectar al 1% de los pacientes internados[1,2]. El aumento de la incidencia de TEV se atribuye a una mayor supervivencia de los pacientes pediátricos con condiciones clínicas complejas, así como a una mayor utilización de medidas de soporte, entre las que se encuentran los catéteres venosos centrales (CVC), el soporte vital extracorpóreo con superficies no biológicas, la ventilación mecánica, etc. La mayor frecuencia de TEV pediátrico genera preocupación por el aumento de las comorbilidades agudas y crónicas y de la mortalidad que conllevan. Las "soluciones para la seguridad del paciente" de los hospitales pediátricos de Estados Unidos han determinado que el TEV es la segunda causa más común de daño evitable durante las internaciones[3]. A pesar de ello, hay pocos estudios que evalúen la relación riesgo-beneficio del uso de tromboprofilaxis en pediatría[4]. En los últimos diez años se han hecho esfuerzos para definir scores de riesgo que permitan identificar qué pacientes se beneficiarían de una tromboprofilaxis farmacológica que justifique el aumento del riesgo de sangrado acarreado por dicha terapia. Sin embargo, se requiere más investigación para definir la asignación de niveles de riesgo que limiten el número necesario a tratar (NNT) y el número necesario a dañar (NND). Por otro lado, los rangos deseados de anticoagulación no están bien establecidos para esta indicación y algunos trabajos indican que la dosis previamente conocida como profiláctica podría ser insuficiente para evitar, por ejemplo, la trombosis venosa profunda (TVP) asociada a catéter[5].

La tromboprofilaxis farmacológica primaria en pediatría se plantea en los siguientes grandes grupos:

- Cardiopatías congénitas con fisiología de ventrículo único en diferentes estadios de cirugía

paliativa: anastomosis subclavio-pulmonar, cirugía de Glenn, cirugía de Fontan.
- Cardiopatías adquiridas: miocardiopatía dilatada (MCD), reemplazos valvulares, enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios.
- Condiciones clínicas complejas con riesgo de tromboembolismo venoso adquirido en el hospital (TAH).

Cardiopatías congénitas

La sobrevida de las personas con cardiopatías congénitas con fisiología de ventrículo único ha mejorado significativamente a lo largo de los años, permitiendo que, en la actualidad, la mayoría de ellas alcancen la vida adulta en estadio Fontan[6]. El tromboembolismo es una de las complicaciones más frecuentes de las sucesivas cirugías llevadas a cabo para paliar dichas cardiopatías, con implicancias importantes que incluyen obstrucción de las anastomosis sistémico-pulmonares, embolias pulmonares y paradójicas que generan disfunción del circuito, accidente cerebrovascular y muerte. El flujo turbulento de baja velocidad, el material protésico, la disfunción endotelial, las arritmias auriculares, el gasto cardíaco bajo, la presión venosa central alta y la estasis venosa, entre otros, aumentan el riesgo trombótico, especialmente después de una cirugía de Fontan. Dada la incidencia alta de complicaciones tromboembólicas, existe un consenso general sobre el uso de terapia antitrombótica para la prevención primaria en pacientes con circulación de Fontan y, si bien se ha demostrado que la tromboprofilaxis disminuye el riesgo de estas complicaciones, la estrategia antitrombótica óptima aún se desconoce. Varios factores clínicos, como la edad, el tipo de cirugía de Fontan, la anatomía subyacente y las comorbilidades, podrían modificar el riesgo de eventos tromboembólicos y, por lo tanto, la estrategia de tromboprofilaxis podría cambiar en diferentes grupos de edad y en diferentes estudios, de acuerdo a la subpoblación analizada. La terapia antitrombótica con aspirina comparada con warfarina fue evaluada en varios estudios que demostraron una eficacia antitrombótica similar para ambas drogas y superior en comparación con "no-profilaxis"[7,8]. Debe tenerse en cuenta que la frecuencia y la variedad de los métodos de imágenes que se utilizan para la detección de eventos tromboembólicos en pacientes con circulación de Fontan sigue siendo un motivo de heterogeneidad en los resultados de los diferentes estudios publicados, ya que algunos sólo incluyen los eventos tromboembólicos diagnosticados clínicamente y otros, los eventos tromboembólicos tanto sintomáticos como asintomáticos. Recientemente, se publicó un meta-análisis que comparó: "no-tromboprofilaxis", aspirina, warfarina y los nuevos anticoagulantes orales directos (DOAC)[9]. Los eventos tromboembólicos fueron el resultado principal para evaluar eficacia. La tasa de incidencia de eventos tromboembólicos fue de 3,5 (IC del 95 %: 1,6-8,0); 1,5 (IC del 95%: 0,8–2,8); 1,3 (IC del 95%: 0,8–2,2) y 2,2 (IC del 95 %: 0,9 a 5,6) por 100 pacientes-año para el grupo sin tromboprofilaxis, aspirina, warfarina y DOAC, respectivamente. En cuanto a la hemorragia mayor, se observó una tasa de incidencia de 0,4 (IC del 95%: 0,1-1,1), 0,6 (IC del 95%: 0,3-1,0), 0,8 (IC del 95%: 0,4–1,8) y 1,8 (IC del 95%: 0,7–4,4) por 100 pacientes-año en los grupos sin tromboprofilaxis, aspirina, warfarina y DOAC, respectivamente. En comparación con "no-tromboprofilaxis", los DOAC (índice de tasa de incidencia (IRR): 0,11; IC 95 %: 0,03–0,40), la warfarina (IRR: 0,23; IC 95 %: 0,14–0,37) y la aspirina (IRR: 0,24; IC 95 %: 0,15–0,39) se asociaron con tasas significativamente más bajas de eventos tromboembólicos, con una eficacia antitrombótica similar de la aspirina y la warfarina. En términos de hemorragia mayor, la aspirina se clasificó como la mejor estrategia; sin embargo, el meta-análisis no reveló diferencias significativas en las tasas de hemorragia mayor entre cualquiera de las opciones terapéuticas. En un análisis bivariado de eventos tromboembólicos y hemorragia mayor, los DOAC se asociaron con la mayor reducción de eventos tromboembólicos, pero también tuvieron el mayor riesgo de hemorragia grave. Por otro lado, la aspirina presentó el perfil general más favorable, con un riesgo significativamente reducido de eventos tromboembólicos y una tendencia hacia un menor riesgo de hemorragia mayor. Los autores plantean que aunque estos resultados son alentadores para el uso de DOAC en el contexto de una circulación de Fontan, es necesaria una interpretación cautelosa de los resultados: el número de pacientes tratados con DOAC incluidos en este meta-análisis fue bajo (1,2% del total de pacientes-año) con heterogeneidad en los diferentes estudios; sólo 3 estudios incluyeron pacientes en tratamiento con DOAC y 2 de ellos se realizaron en adultos; por otro lado, debe

considerarse que diferentes tipos de DOAC pueden tener diferentes perfiles en términos de eficacia antitrombótica y riesgo de hemorragia y la dosis óptima de DOAC en pacientes con circulación de Fontan para la prevención de eventos tromboembólicos se desconoce. En esta línea, se necesitan más estudios que definan la dosis óptima de DOAC con eficacia y seguridad favorables en pacientes con circulación de Fontan, particularmente en el contexto de la prevención primaria. Por lo tanto, las guías americanas y europeas actuales sobre cardiopatías congénitas en adultos no recomiendan los DOAC como tratamiento de primera línea en pacientes con circulación de Fontan debido a que todavía falta evidencia de ensayos controlados aleatorizados sobre su uso en pacientes con circulación de Fontan que tienen indicación de anticoagulación. Por su parte, el estudio UNIVERSE realizado por McCrindle et al. evaluó la eficacia del rivaroxaban en dosis bajas en niños con una cirugía de Fontan llevada a cabo dentro de los 4 meses previos al estudio[10]. Los pacientes fueron aleatorizados de forma abierta para recibir rivaroxaban o aspirina durante un período de estudio de 12 meses. Los resultados demostraron perfiles de seguridad similares y menos eventos tromboembólicos en el grupo de rivaroxaban, sin alcanzar significación estadística.

Cardiopatías adquiridas

Miocardiopatía dilatada

La MCD es la forma más común de miocardiopatía en niños, con una incidencia anual que oscila entre 0,57 y 2,6 por 100.000 niños en los Estados Unidos[11]. La embolia asociada a disfunción cardíaca puede provocar una morbilidad y mortalidad significativas. Sin embargo, las indicaciones de la tromboprofilaxis en pediatría no están bien definidas debido a que se trata de una entidad infrecuente. La incidencia de embolia sin tromboprofilaxis varía de 1 a 16% en diferentes estudios y más de la mitad de los casos corresponden a embolias cerebrales. Los factores de riesgo más importantes de embolia en niños con MCD son la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y la trombosis intracardíaca ya que, en promedio, la mitad de las personas con un trombo intracardíaco presentan una complicación embolígena. De los estudios publicados se desprende que la fracción de acortamiento (FA) media de los pacientes que presentaron complicaciones trombóticas y embólicas fue <15% y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) media del grupo que desarrolló trombosis intracardíaca fue <25%[11]. Las recomendaciones del American College of Chest Physicians (ACCP) del año 2012 sugieren, con un nivel de evidencia bajo, el inicio de la tromboprofilaxis con antagonistas de la vitamina K (AVK) para niños con miocardiopatía dilatada al ingresar en una lista de trasplante. En la revisión publicada por Chen et al. se sugiere la tromboprofilaxis primaria en el caso de disfunción sistólica severa dado que la FEVI <15 % se asoció con accidente cerebrovascular isquémico (tasas de incidencia: 2,04 vs. 0,95/100 pacientes; p = 0,009). En base a estos datos, los autores plantean un algoritmo y sugieren la anticoagulación profiláctica para la disfunción sistólica grave definida como una FA <15% o FEVI <25%. En el caso de FA <20 % y FEVI <30% el algoritmo plantea la antiagregación con aspirina. La presencia de un trombo intracardíaco o el antecedente de un evento embólico requiere de tromboprofilaxis secundaria con anticoagulación a largo plazo. También puede considerarse la anticoagulación en pacientes con aneurismas apicales en ausencia de trombos documentados. En adultos, los DOAC son utilizados para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular, ya que tienen una eficacia similar a los AVK, pero un riesgo menor de hemorragia intracraneal. La fibrilación auricular es infrecuente en niños con miocardiopatías y no hay datos disponibles sobre el desempeño de CHA2DS2-VASc o cualquier otra puntuación de estratificación de riesgo, ni sobre la relación riesgo/beneficio de la anticoagulación oral. Por otra parte, no hay estudios randomizados que comparen los DOAC con los AVK en pacientes pediátricos con miocardiopatía[12,13].

Reemplazos valvulares

Las recomendaciones de profilaxis antitrombótica para niños con reemplazos valvulares biológicos y/o mecánicos se extrapolan de los adultos. La guía del año 2020 publicada por el Colegio y la Asociación Americana de Cardiología (ACC/AHA) proporcionan una guía actualizada y basada en la evidencia con recomendaciones para los distintos tipos de reemplazo de válvulas cardiacas. En términos generales, todos los pacientes con válvulas mecánicas requieren tratamiento anticoagulante con AVK de por

vida. Los estudios muestran que la anticoagulación con AVK protege contra la trombosis valvular (OR: 0,11; IC 95%: 0,07-0,2) y los eventos tromboembólicos (OR: 0,21; IC 95%: 0,16-0,27). La incidencia de tromboembolismo es mayor para las válvulas mecánicas mitrales que para las aórticas. En el caso de los reemplazos mitrales mecánicos, además de tener un rango objetivo de anticoagulación más elevado para los AVK (RIN 3), se puede considerar la combinación con terapia antiagregante con aspirina para aquéllos con mayor riesgo trombótico. En los reemplazos valvulares biológicos existe un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en los primeros 90 a 180 días postoperatorios, por lo que la anticoagulación poco después de la cirugía de reemplazo valvular tiene como objetivo disminuir el riesgo de tromboembolismo hasta que la válvula protésica esté completamente endotelizada y se sugiere realizar tromboprofilaxis inicial con anticoagulación durante 3 a 6 meses para luego continuar con terapia antiagregante con aspirina. Como siempre, el beneficio potencial de la terapia anticoagulante debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia. Cabe destacar que los DOAC se encuentran contraindicados para los reemplazos valvulares mecánicos debido a la mayor frecuencia de complicaciones trombóticas demostrada en ensayos clínicos o debido a la falta de ensayos de no inferioridad para algunos de ellos[14].

Enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda de la infancia que produce aneurismas de las arterias coronarias en el 8% de los casos tratados y en el 25% de los casos no tratados, aproximadamente. Su distribución es mundial y es la causa principal de enfermedad cardíaca adquirida en niños en países desarrollados. Las recomendaciones de la AHA publicadas en 2017 proporcionan una guía actualizada y basada en la evidencia con una clasificación minuciosa de los aneurismas coronarios y las diferentes situaciones clínicas que permiten escalar la intensidad de la tromboprofilaxis en base a las características del paciente[15,16]. En términos generales, se recomienda la antiagregación con aspirina para los aneurismas clasificados como pequeños, la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel para aquéllos de diámetro mediano y la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular o AVK en combinación con antiagregación simple (aspirina) para la tromboprofilaxis de aneurismas grandes/gigantes o antiagregación doble (aspirina y clopidogrel) en presencia de aneurismas distales o muy extensos o de antecedentes de trombosis de la arteria coronaria.

Tromboembolismo venoso adquirido en el hospital

El TEV incluye la TVP y la embolia pulmonar (EP) y afecta a más de 1:1.000 adultos en todo el mundo cada año. La profilaxis farmacológica es eficaz en pacientes adultos internados, tanto por motivos médicos como quirúrgicos. Sin embargo, aunque la profilaxis reduce el riesgo de TEV, también aumenta el riesgo potencial de hemorragia, expone a los pacientes a eventos adversos iatrogénicos y genera costos económicos. Por este motivo, se han desarrollado varios modelos de puntuación para ayudar a la evaluación individualizada del riesgo de TEV en el momento del ingreso hospitalario. Estos modelos facilitan la selección de pacientes para la tromboprofilaxis farmacológica, optimizando el equilibrio de beneficios, riesgos y costos. La decisión de administrar tromboprofilaxis implica considerar no sólo los riesgos de TEV y hemorragia, sino también los costos de proporcionar la tromboprofilaxis y del tratamiento del TEV, la hemorragia y sus posibles consecuencias[17].

Es probable que la tromboprofilaxis farmacológica del TEV en niños no sea tan universalmente aplicable como lo es para los adultos internados y que difiera en términos de dosis y riesgos debido a diferencias en el metabolismo de los fármacos o distinta predisposición a sangrado, por ejemplo, mayor riesgo de hemorragia intraventricular en los recién nacidos. En este sentido, los estudios de subgrupos podrían ayudar a determinar el riesgo particular de TEV asociado con una afección clínica específica[18]. Como se mencionara anteriormente, la mayoría de los eventos de TVP y EP en pediatría ocurren en niños con condiciones clínicas y/o quirúrgicas complejas, atendidos en hospitales de alta complejidad. Tales casos se describen como trombosis adquirida en el hospital (TAH) y serían potencialmente prevenibles mediante el uso de tromboprofilaxis. Las consecuencias clínicas del TEV en pediatría son significativas dado que el 25-50% de los niños con TVP de las extremidades desarrollarán un síndrome postrombótico, alrededor de 10% evolucionan con EP y la mortalidad asociada a trombosis ronda el 2-8%. Sin embargo, la incidencia de trombosis relativamente

baja y la falta de evidencia de alta calidad ha impedido la validación de modelos de puntuación para la población pediátrica, por lo que la identificación de los pacientes en riesgo, para quienes se deben considerar intervenciones profilácticas, sigue siendo un desafío. Dada la importancia asignada a desarrollar guías de prevención de la TAH para niños y la necesidad de estudios prospectivos, colaborativos y multicéntricos, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), a través del Comité Científico y de Estandarización (SSC) del Subcomité de Trombosis y Hemostasia Pediátrica/Neonatal, convocó a un grupo de trabajo para desarrollar recomendaciones para la estandarización y la investigación futura sobre los factores de riesgo pediátricos de TAH y los modelos de evaluación de riesgos[19]. Como las posibles intervenciones de tromboprofilaxis no están exentas de complicaciones, dichos estudios deberán incluir consideraciones como el NNT versus el NND y discernir entre la reducción del riesgo absoluto y la reducción del riesgo relativo, estableciendo el beneficio clínico neto mediante modelos de análisis bivariado para definir el equilibrio entre el riesgo de hemorragia y de trombosis. Además, el nivel de riesgo debe evaluarse al momento del ingreso y luego reevaluarse periódicamente para detectar los cambios en el estado clínico que puedan significar pasar a un grupo de riesgo para el cual la profilaxis es apropiada. En todos los casos, la tromboprofilaxis farmacológica sólo debe considerarse en ausencia de contraindicaciones (sangrado activo o potencial, trombocitopenia grave, procedimiento quirúrgico inminente o reciente, etc.).

La identificación de los factores de riesgo de TAH es fundamental para crear criterios de selección de pacientes que se beneficiarán de la implementación de la tromboprofilaxis. Se describe que el 65-90% de las TAH en pediatría ocurren en pacientes con CVC. Por lo tanto, esta condición clínica merece una consideración especial, ya que probablemente contribuye en una proporción relativa alta al riesgo general de TAH en niños. Sin embargo, los estudios de tromboprofilaxis de TEV relacionado con CVC no han demostrado un beneficio claro y no existen pautas para pacientes pediátricos sobre la elección del tipo de catéter, la técnica de inserción o la consideración de la profilaxis[5]. El estudio de Jaffray et al. es un estudio pediátrico, prospectivo, observacional, multicéntrico que comparó la incidencia de TEV entre catéteres centrales insertados por vía periférica (PICC) y catéteres centrales tunelizados (CCT) [20]. El tipo de CVC (PICC vs. CCT) OR = 3,4 (IC 1,4-8,2), el número de lúmenes OR = 2,7 (IC 1,5-5,3) y los antecedentes de TEV OR = 2,8 (IC 1,2-6,5) fueron predictores significativos de incidencia de TEV en el análisis multivariado. De acuerdo a estos resultados, los autores sugieren evitar los PICC y los CVC con múltiples lúmenes, de ser posible, y considerar la posibilidad de administrar anticoagulación profiláctica a niños con CVC y antecedentes de TEV. Se espera que la identificación de estos factores de riesgo favorezca la prevención del TEV asociado a catéter. A su vez, los niños que tienen más probabilidades de requerir CVC son aquéllos con cardiopatía congénita, insuficiencia intestinal, cáncer, infección sistémica e ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Es decir que, además del CVC, la mayoría de los pacientes tienen muchos otros factores de riesgo de trombosis, como inflamación, disminución de la movilidad, exposición a drogas trombogénicas, exposición a otras superficies no biológicas, etc. En 2015, Mahajerin A et al. publicó una revisión sistemática y meta-análisis con el objetivo de identificar los factores de riesgo de TAH en pediatría[3]. Los factores de riesgo significativos detectados entre los estudios de casos y controles fueron: internación en la unidad de cuidados intensivos (OR: 2,14; IC 95%: 1,97-2,32); catéter venoso central (OR: 2,12; IC 95%: 2,00-2,25); ventilación mecánica (OR: 1,56; IC95%: 1,42-1,72); y duración de la internación (por cada día adicional, OR: 1,03; IC del 95%: 1,03-1,03). Por su parte, el estudio de Atchison et al., realizado en niños internados fuera de áreas críticas mostró los siguientes factores de riesgo independientes y estadísticamente significativos para TAH en la regresión logística múltiple: CVC [OR 27,67, IC 95 %, 8,40–91,22], infección [OR 10,40, IC 95 %, 3,46–31,25] y tiempo de internación (LOS) ≥4 días [OR 5,26; IC del 95 %, 1,74–15,88][20]. Este estudio utilizó una puntuación de riesgo con ponderación relativa (basada en los OR antes mencionados) de 5 puntos para CVC, 2 puntos para infección y 1 punto para LOS ≥4 días y calculó los riesgos estimados de TAH de 12,5%, 1,1% y 0,1%, con puntuaciones de 8 puntos, 7 puntos y ≤6 puntos, respectivamente. De acuerdo a este sistema de puntuación, si se pudiera identificar al grupo con un riesgo de 12,5%, se aumentaría la relación de beneficio neto de la tromboprofilaxis. Los

autores proponen tromboprofilaxis farmacológica para el grupo con mayor puntaje. Aún así, el NNT es elevado y se desconoce el NND[3]. Por su parte, en 2017, Newall et al. destacan la necesidad de desarrollar y validar modelos de riesgo utilizando definiciones estandarizadas (ej.: diagnósticos de trombofilia, obesidad, etc.) y evaluando el impacto potencial de cada factor de riesgo de TAH identificado, con "ponderación" en términos de riesgo relativo de cada uno de ellos y utilizando un enfoque estratificado para optimizar la relación riesgo/beneficio de las intervenciones profilácticas[20,21]. A su vez, proponen una guía general de tromboprofilaxis en pediatría basada en opinión de expertos, aclarando que estas recomendaciones deben interpretarse con cautela y caso por caso ya que no se trata de una guía basada en la evidencia. En su opinión, los siguientes grupos de riesgo podrían beneficiarse con la indicación de tromboprofilaxis farmacológica:

1. Niños en unidades de cuidados intensivos (UCI) con CVC y otro factor de riesgo de la Tabla, en ausencia de contraindicaciones importantes.
2. Niños con CVC o ingreso a UCI (no ambos) y dos factores de riesgo de la Tabla.
3. Niños sin CVC ni ingreso en UCI con ≥ tres factores de riesgo de la Tabla.

El estudio Children's Likelihood of Thrombosis (CLOT), publicado en 2023, fue un ensayo clínico aleatorizado, no ciego, realizado en el Hospital Infantil de Tennessee, cuyo objetivo era lograr una reducción del riesgo absoluto de TAH desde su tasa histórica de 10 por 1.000 a 5,95 por 1.000 con tromboprofilaxis farmacológica[23]. Para ello, utilizaron un modelo de pronóstico automatizado que identificó a los pacientes con mayor riesgo y una extracción automatizada de datos que facilitó las actualizaciones diarias del pronóstico de riesgo durante la evolución de los pacientes. Se definió "riesgo elevado de desarrollar TAH" a una probabilidad prevista ≥2,5%. Los autores concluyen que el modelo de pronóstico de TAH identificó con precisión a los pacientes en riesgo. El número de pacientes con riesgo elevado fue similar en el grupo de control y en el grupo de intervención: 932 (10,7%) vs 974 (11,2%). Sin embargo, el estudio no logró el objetivo planteado, lo que se debería principalmente a que la incorporación del modelo a la práctica clínica habitual no pudo aplicarse y hubo bajas tasas de tromboprofilaxis. La anticoagulación profiláctica no fue iniciada por el equipo tratante en el 74,2% de los casos asignados a la rama de intervención debido a: el alta inminente del paciente, la probable extracción de la vía central dentro de las siguientes 24hs. y/o que otra especialidad involucrada rechazó la indicación. Los pacientes aleatorizados al grupo control podían recibir tromboprofilaxis farmacológica a criterio del equipo clínico, en un análisis caso por caso. En el grupo control, 0,7% (58/8710 hospitalizaciones) experimentaron TAH; mientras que, en el grupo de intervención, 0,9% (77/8717 hospitalizaciones) experimentaron TAH (p = 0,10). Tampoco hubo diferencias en la tasa de TAH al comparar 3 grupos de pacientes con riesgo elevado: 5,4% en el grupo control (50/932 internaciones), 4,2% en el grupo de intervención que no recibió la tromboprofilaxis (9/213 internaciones) y 9,5% en el grupo de intervención que recibió la tromboprofilaxis (7/74 internaciones). Otra razón por la que la intervención pudo haber fracasado podría ser la dosis potencialmente ineficaz de la tromboprofilaxis, ya que, como se mencionó anteriormente, hay datos que sugieren que la trombosis asociada a CVC se puede prevenir de manera más efectiva mediante el uso de dosis más altas de profilaxis farmacológica [5]. El estudio no identificó ningún episodio de hemorragia grave en pacientes que recibieron tromboprofilaxis farmacológica.

Conclusión

La tromboprofilaxis en niños con cardiopatías ha logrado reunir evidencia suficiente para realizar sugerencias y recomendaciones internacionales que facilitan la toma de decisiones y disminuyen el riesgo trombótico sin aumentar significativamente el riesgo de sangrado de estos pacientes.

Por el contrario, en lo que respecta a la tromboprofilaxis farmacológica para la prevención del tromboembolismo venoso adquirido en el hospital, a pesar de los esfuerzos realizados a nivel mundial, no se ha reunido la evidencia suficiente que permita dar recomendaciones o sugerencias en este grupo de pacientes. Por lo tanto, las decisiones deberán tomarse en base a la evaluación de la relación riesgo-beneficio de manera individualizada.

Tabla. Características clínicas asociadas a riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en niños (ordenadas por orden alfabético debido a la falta de datos robustos o consenso de expertos en relación a la contribución de riesgo relativo de cada variable)

Asistencia ventilatoria mecánica
Cáncer activo (no en remisión)
Catéter venoso central
Cirugía de > 90 minutos de duración en los últimos 14 días
Deshidratación severa que requirió intervención
Enfermedad inflamatoria (de reciente diagnóstico o no controlada)
Infección sistémica o local severa (con rescate de germen o antimicrobianos empíricos)
Internación en UCI
Internación prevista por >72hs
Movilidad disminuida desde el estado basal (Q-score Braden <2)
Obesidad (IMC >Pc 99 para la edad) *
Post-púber
Terapia estrogénica iniciada dentro del último mes
Trauma como motivo de internación

*IMC: índice de masa corporal.
Factores de riesgo extraídos de Mahajerin et al[3] y/o Branchford et al[19]

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. Pediatrics. 2009;124(4):1001-8.
2. O'Brien SH, Stanek JR, Witmer CM, Raffini L. The Continued Rise of Venous Thromboembolism Across US Children's Hospitals. Pediatrics. 2022;149(3):e2021054649.
3. Mahajerin A, Branchford BR, Amankwah EK y col. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk-assessment models. Haematologica. 2015;100(8):1045-50.
4. Newall F, Branchford B, Male C. Anticoagulant prophylaxis and therapy in children: current challenges and emerging issues. J Thromb Haemost. 2018 Feb;16(2):196-208.
5. Clark HH, Ballester L, Whitworth H, Raffini L, Witmer C. Prevention of recurrent thrombotic events in children with central venous catheter-associated venous thrombosis. Blood. 2022 Jan 20;139(3):452-460.
6. Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA y col. 40-Year Follow-Up After the Fontan Operation: Long-Term Outcomes of 1,052 Patients. J Am Coll Cardiol. 2015;66(15):1700-10.
7. Monagle P, Cochrane A, Roberts R y col; Fontan Anticoagulation Study Group. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. J Am Coll Cardiol. 2011;58(6):645-51.
8. Alsaied T, Alsidawi S, Allen CC, Faircloth J, Palumbo JS, Veldtman GR. Strategies for thromboprophylaxis in Fontan circulation: a meta-analysis. Heart. 2015;101(21):1731-7.
9. Van den Eynde J, Possner M, Alahdab F y col. Thromboprophylaxis in Patients With Fontan Circulation. J Am Coll Cardiol. 2023;81(4):374-389.
10. Pina LM, Dong X, Zhang L y col. Rivaroxaban, a direct Factor Xa inhibitor, versus acetylsalicylic acid as thromboprophylaxis in children post-Fontan procedure: Rationale and design of a prospective, randomized trial (the UNIVERSE study). Am Heart J. 2019;213:97-104.
11. Chen K, Williams S, Chan AK, Mondal TK. Thrombosis and embolism in pediatric cardiomyopathy. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013;24(3):221-30.
12. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR y col; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;44(37):3503-3626.
13. Di Tullio MR, Qian M, Thompson JL y col; WARCEF Investigators. Left Ventricular Ejection Fraction and Risk of Stroke and Cardiac Events in Heart Failure: Data From the Warfarin Versus Aspirin in Reduced Ejection Fraction Trial. Stroke. 2016;47(8):2031-7.
14. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO y col. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021;143(5):e35-e71. Erratum in: Circulation. 2021;143(5):e228. Erratum in: Circulation. 2021;143(10):e784
15. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular

Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(17):e927-e999. Erratum in: Circulation. 2019;140(5):e181-e184.

16. de Graeff N, Groot N, Ozen S y col. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford). 2019;58(4):672-682.
17. Horner DE, Davis S, Pandor A y col. Evaluation of venous thromboembolism risk assessment models for hospital inpatients: the VTEAM evidence synthesis. Health Technol Assess. 2024;28(20):1-166.
18. Newall F, Branchford B, Male C. Anticoagulant prophylaxis and therapy in children: current challenges and emerging issues. J Thromb Haemost. 2018;16(2):196-208.
19. Branchford BR, Mahajerin A, Raffini L y col. Subcommittee on Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis. Recommendations for standardized risk factor definitions in pediatric hospital-acquired venous thromboembolism to inform future prevention trials: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2017;15(11):2274-2278.
20. Jaffray J, Witmer C, Vasquez B y col. Determining the Incidence and Risk Factors for Central Venous Catheter Related Thrombosis in Children. Blood 2016; 128 (22): 419.
21. Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E y col. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in non-critically ill children: findings from a large single-institutional case-control study. J Pediatr. 2014;165(4):793-8.
22. Walker SC, Creech CB, Domenico HJ, French B, Byrne DW, Wheeler AP. A Real-time Risk-Prediction Model for Pediatric Venous Thromboembolic Events. Pediatrics. 2021;147(6):e2020042325.
23. Walker SC, French B, Moore RP y col. Model-Guided Decision-Making for Thromboprophylaxis and Hospital-Acquired Thromboembolic Events Among Hospitalized Children and Adolescents: The CLOT Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2023;6(10):e2337789.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

RIXaTYL

Rivaroxabán 2,5 • 10 • 15 • 20 mg

EFICIENCIA EN ANTICOAGULACIÓN



- Administración oral **una vez al día.**
- **Anticoagulación segura y efectiva.**
- **Sin necesidad de ajuste de dosis** ni controles periódicos.
- **Bajo riesgo** de interacciones medicamentosas.

Presentaciones

Tratamiento **mensual** asegurado

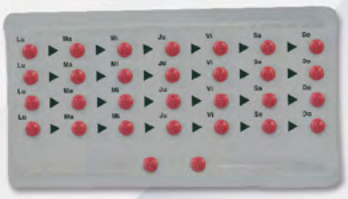


60 comprimidos

15 y **30** comprimidos

30 comprimidos

Blister Calendario Mensual. Favorece la continuidad del tratamiento.



Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.

Por tratarse de un producto nuevo, Rixatyl se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

IOMA · PAMI INSSJP · pap Programa de ayuda al paciente · MPN Medicamentos de primer nivel

Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

VOLUMEN 28 • Nº EXTRAORDINARIO
XVI Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis

CONTENIDO

Nro	TRABAJOS A PREMIO	Pág.
45	FACTORES SOLUBLES RESPONSABLES DE LA PROLIFERACIÓN MEGACARIOCÍTICA Y DE LA TROMBOPOYESIS EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMP)	**377**
25	LA ACIDOSIS INHIBE LA MEGACARIO/TROMBOPOYESIS Y LA GENERACIÓN DE MEGACARIOCITOS INMUNES MEDIADA POR TLR2 Y TLR4.	**378**
14	REGISTRO LATINOAMERICANO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND (RL-VWD) CONGÉNITO Y ADQUIRIDO: RESULTADOS PRELIMINARES.	**379**
12	"PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES AMBULATORIOS CON CÁNCER BAJO TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO: UTILIDAD DEL SCORE DE KHORANA EN NUESTRA POBLACIÓN"	**380**
126	EXPLORANDO EL COMPORTAMIENTO DE LOS PARÁMETROS ADAMTS13 Y VWF EN LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA INMUNE (PTTI). EXPERIENCIA DE UN CENTRO ÚNICO.	**381**
17	TROMBOCITOPENIA HEREDITARIA: ALTERACIONES MOLECULARES EN UNA COHORTE PEDIÁTRICA	**382**
	COMUNICACIONES ORALES	
84	CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DISFIBRINOGENEMIA CONGÉNITA	**384**
125	ROL CLAVE DE LA PRESENCIA DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA CON RISTOCETINA A BAJA DOSIS (RIPA-BD+) EN LA IDENTIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND TIPO 2B (VWD2B). EXPERIENCIA DE CENTRO ÚNICO.	**385**
63	CARACTERIZACIÓN DE LAS RESPUESTAS ENDOTELIALES A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA FIEBRE AMARILLA	**386**
74	MEDICION DE NIVELES DE VON WILLEBRAND EN TERCER TRIMESTRE COMO GUIA PARA EL USO DE DESMOPRESINA EN EL PARTO.	**387**
106	ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA ADQUIRIDA. EXPERIENCIA INSTITUCIONAL.	**388**
	CASOS CLÍNICOS DESTACADOS	
24	TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA. MÁS ALLÁ DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS.	**390**
79	ESTUDIO DEL EFECTO DEL rFVIIA, EX VIVO E IN VITRO, EN EL TRATAMIENTO CON EMICIZUMAB EMPLEANDO EL ENSAYO DE GENERACIÓN DE TROMBINA	**391**
91	INHIBIDOR TIPO HEPARINOIDE EN UN PACIENTE CON ADENOCARCINOMA BILIOPANCREÁTICO METASTÁSICO	**392**
78	DESAFÍO DIAGNÓSTICO ANTE EL HALLAZGO DE UNA VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO EN EL GEN IKZF5 EN UNA FAMILIA CON TROMBOCITOPENIA	**393**

POSTERS		
SESIÓN POSTERS 1		
PANTALLA A - SANGRADO		
3	ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS Y SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO	**400**
5	VWD2M-C: UN DIAGNÓSTICO FUGITIVO. ACERCA DE UN CASO.	**401**
52	ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND TIPO 2B: REGISTRO DE 27 AÑOS DE UN HOSPITAL PEDIÁTRICO.	**402**
69	COMPLICACIONES TROMBÓTICAS Y HEMORRÁGICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN UNA INSTITUCIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD	**403**
95	COMPORTAMIENTO DE LABORATORIO NO-CANÓNICO DE UNA VARIANTE MALMÖ/NEW YORK DEL GEN DEL FACTOR VON WILLEBRAND	**404**
119	ANGIODISPLASIAS, ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA Y GAMMAPATÍA MONOCLONAL: A PROPÓSITO DE UN CASO	**405**
SESIÓN POSTERS 1		
PANTALLA B - SANGRADO 2		
55	ANÁLISIS Y CARACTERIZACIÓN DEL GENOTIPO Y FENOTIPO EN HERMANOS CON HEMOFILIA A NO-SEVERA Y DISCREPANCIAS EN EL ENSAYO DE FVIII:C	**406**
64	DISCREPANCIAS EN LOS ENSAYOS DE LABORATORIO EN EL MONITOREO DE PRODUCTOS DE FACTOR VIII/FACTOR IX DE VIDA MEDIA EXTENDIDA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO PEDIÁTRICO	**407**
68	ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DEL INHIBIDOR DEL FACTOR IX EN UN CENTRO DE LA ARGENTINA DADA SU ALTA INCIDENCIA	**408**
101	VARIANTES EN EL GEN DEL F8: CAUSAS DE DISCREPANCIA ENTRE LOS NIVELES DE FVIII MEDIDOS POR MÉTODO COAGULOMÉTRICO Y CROMOGÉNICO EN PACIENTES CON HEMOFILIA A NO SEVERA	**409**
131	DESARROLLO DE INHIBIDOR aFVIII DE ALTA RESPUESTA EN HEMOFILIA A	**410**
SESIÓN POSTERS 1		
PANTALLA C - SANGRADO 3		
20	DEFICIT ADQUIRIDO DE FXIII	**411**
59	HEMOFILIA A ADQUIRIDA EXPERIENCIA DE UN CENTRO	**412**
66	ENSAYO DE PARALELISMO DE FACTORES: IMPLICANCIA DIAGNÓSTICA	**413**
71	INHIBIDOR DE FV + INHIBIDOR LÚPICO: PRESENTACIÓN DE UN CASO	**414**
86	ANÁLISIS DE DISTINTOS CRITERIOS Y PUNTOS DE CORTE EN LA EVALUACIÓN DE ENSAYOS DE MEZCLA CON PLASMA NORMAL PARA EL TIEMPO DE PROTROMBINA.	**415**
117	PARÁMETROS DE LABORATORIO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE UNA SERIE DE CASOS DE HEMOFILIA ADQUIRIDA	**416**

SESIÓN POSTERS 1		
PANTALLA D - PLAQUETAS 1		
19	EVALUACIÓN DE LA FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS (IPF) COMO PRONÓSTICO DE RECUPERACIÓN EN EL RECUENTO PLAQUETARIO DE PACIENTES CON DENGUE	**417**
22	FRACCIÓN INMADURA DE PLAQUETAS COMO PREDICTOR DE ENGRAFTMENT PLAQUETARIO EN TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS	**418**
46	INHIBICIÓN DE LA PRODUCCIÓN AUTÓCRINA DE RANTES COMO MECANISMO CAUSAL DE LA INHIBICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE PROPLAQUETAS Y ALTERACIÓN DEL CITOESQUELETO DE MEGACARIOCITOS INDUCIDA POR ANAGRELIDE	**419**
81	TROMBOCITOPENIA FAMILIAR CON PREDISPOSICIÓN A LEUCEMIA (FPD/AML). PRESENTACIÓN DE UN CASO.	**420**
85	TROMBOCITOSIS REACTIVA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DENGUE. UNA CONDICIÓN A TENER EN CUENTA.	**421**
133	AUSENCIA DE RECUPERACIÓN DE TROMBOCITOPENIA LUEGO DE INFECCIÓN POR DENGUE: POSIBLES CAUSAS Y ABORDAJES TERAPÉUTICOS.	**422**
SESIÓN POSTERS 1		
PANTALLA E - PLAQUETAS 2		
13	SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO	**423**
31	AGREGACIÓN PLAQUETARIA, UN "GOLD STANDARD" DESAFIANTE. EXPERIENCIA EN NUESTRO PAÍS.	**424**
38	EVALUACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD PLAQUETARIA EN UN LABORATORIO DE REFERENCIA EN HEMOSTASIA DE LA PROVINCIA DE CORRIENTES	**425**
67	SÍNDROME DE POOL DE DEPÓSITO (SPD) Y DISMINUCIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR PLAQUETARIO DEL COLÁGENO GPVI, TRANSITORIOS, EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME HEMORRÁGICO.	**426**
89	DE LA TEORÍA A LA ACCIÓN. VERIFICACIÓN DE LOS VALORES DE REFERENCIA: PLAQUETAS, VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y PLAQUETAS RETICULADAS.	**427**
111	PLAQUETAS RETICULADAS, VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y PLAQUETAS: SU COMPORTAMIENTO EN SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.	**428**
SESIÓN POSTERS 1		
PANTALLA F - TROMBOSIS 1		
27	MONITOREO DE LA RELACIÓN INTERNACIONAL NORMALIZADA A TRAVÉS DE UN DISPOSITIVO PORTÁTIL EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO	**429**
35	UTILIDAD DE LOS SCORES aGAPPS Y aPL-S PARCIAL EN PACIENTES CON SAFL EN LA RECURRENCIA DE TROMBOSIS	**430**
57	PERFIL TRIPLE POSITIVO COMO FACTOR DE RIESGO TROMBÓTICO EN SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO	**431**
123	PERFORMANCE DE DIFERENTES COMBINACIONES DE REACTIVOS DE APTT SENSIBLES E INSENSIBLES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANTICOAGULANTE LÚPICO	**432**
108	ESTUDIO DE LA TRIPLE POSITIVIDAD EN LAS PRUEBAS DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDICOS EN PACIENTES AMBULATORIOS	**433**
130	COMPORTAMIENTO DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS A LO LARGO DEL TIEMPO, EN PACIENTES CON SAF	**434**

SESIÓN POSTERS 1		
PANTALLA G - TROMBOSIS 2		
33	¿CÓMO CONTAMOS LAS PLAQUETAS? EXPERIENCIA DE UNA ENCUESTA REALIZADA EN NUESTRO PAÍS.	**435**
47	FACTOR V LEIDEN COMO CAUSA DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA: PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO PEDIÁTRICO Y SU LINAJE.	**436**
56	ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)	**437**
103	EVALUACIÓN DEL TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO (TTR) Y SU ASOCIACIÓN CON COMPLICACIONES EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR TRATADOS CON DICUMARÍNICOS.	**438**
121	ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE ESTUDIOS GENÉTICOS DE TROMBOFILIA HEREDITARIA EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO	**439**
112	DISFIBRINOGENEMIA COMO HALLAZGO EN CONTEXTO DE PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS PULMONAR	**440**
SESIÓN POSTERS 1		
PANTALLA H - TROMBOSIS 3		
7	ESTUDIO PARA CREACIÓN DE COMITÉ DE TROMBOPROFILAXIS EN UNA INSTITUCIÓN DEL INTERIOR DEL URUGUAY.	**441**
15	INCIDENCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS AGUDOS DURANTE EL POST-OPERATORIO DE CESÁREA.	**442**
23	TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN UN CONSULTORIO DE HEMATOLOGIA	**443**
30	TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTE JOVEN: ¿ES DIFERENTE?	**444**
51	RECURRENCIA TROMBÓTICA EN UNA COHORTE PEDIÁTRICA CON TROMBOEMBOLISMO VENOSO.	**445**
90	TROMBOSIS VALVULAR PROTÉSICA: ¿TENEMOS UNA SOLA TERAPÉUTICA?	**446**
SESIÓN POSTERS 2		
PANTALLA A - SANGRADO 4		
50	DEFICIENCIA DE FACTOR VII HEREDITARIO EN UNA POBLACIÓN HOSPITALIARIA	**447**
58	¿LAS PRUEBAS DE SOLUBILIDAD AGREGAN VALOR AL DIAGNÓSTICO DE LAS ALTERACIONES DEL FACTOR XIII (FXIII)?	**448**
61	EL LABORATORIO DE HEMOSTASIA EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE FACTOR XIII (FXIII)	**449**
65	DEFICIENCIA HEREDITARIA DE FACTOR X: REPORTE FAMILIAR	**450**
104	HALLAZGO INCIDENTAL DE DEFICIENCIA DE FACTOR XII EN UNA MUJER EMBARAZADA	**451**
110	ACTIVIDAD DE FACTOR VII NO DOSABLE EN UNA PACIENTE SIN SANGRADO. A PROPÓSITO DE UN CASO.	**452**

SESIÓN POSTERS 2		
PANTALLA B - SANGRADO 5		
6	HEMORRAGIA INTRACEREBRAL EN ADOLESCENTE CON DEFICIT DE FACTOR V TRATADO CON FACTOR VIIr	**453**
10	ALTERACIÓN DE LA HEMOSTASIA EN PACIENTES AMBULATORIOS INFECTADOS CON VIRUS DE DENGUE	**454**
28	PREDICTORES DE TRANSFUSIÓN EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON DENGUE EN LA CIUDAD DE BUENOS AIRES	**455**
49	EVALUACIÓN DE LOS VALORES DE TIEMPO DE PROTROMBINA (TP) Y TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA (APTT) EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DENGUE	**456**
109	IMPORTANCIA DE LA SOSPECHA DE LA PROLONGACIÓN AISLADA DEL TTPA: PRESENTACIÓN DE UN CASO	**457**
129	ALTERACIONES DEL LABORATORIO DE HEMOSTASIA EN PACIENTES CON DENGUE. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.	**458**
SESIÓN POSTERS 2		
PANTALLA C - SANGRADO 6		
37	EVALUANDO LA COAGULACIÓN EN UN LABORATORIO DE FISICA EXPERIMENTAL	**459**
53	COAGULACIÓN Y NITROXILO, UN TANGO QUE SE BAILA LENTO.	**460**
80	ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA A INTOXICACIÓN AGUDA CON ÉXTASIS: REPORTE DE UN CASO EN UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD	**461**
82	ANÁLISIS DE TASAS DE RECHAZO PRE Y POST MEDIDA CORRECTIVA EN LA SECCIÓN DE HEMOSTASIA EN UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD.	**462**
115	ETAPA PREANALÍTICA EN LABORATORIOS DE HEMOSTASIA: ESTADO DE SITUACIÓN	**463**
128	EFECTO DEL MONTELUKAST EN LOS ENSAYOS DE COAGULACIÓN DE UN PACIENTE DE 2 AÑOS	**464**
SESIÓN POSTERS 2		
PANTALLA D - PLAQUETAS 3		
26	PAPEL DEL PORCENTAJE DE FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS COMO MARCADOR DE LA PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN POR DENGUE	**465**
60	INFECCIÓN POR DENGUE EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE	**466**
87	PLAQUETOPENIA SECUNDARIA A FIEBRE POR CHIKUNGUNYA EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE (PTI).	**467**
97	PTI EN EMBARAZO	**468**
98	EVALUACIÓN DE LA FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS (IPF) EN PACIENTES CON DENGUE Y TROMBOCITOPENIA	**469**
118	ABORDAJE DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE EN UN HOSPITAL PUBLICO: NUESTRA EXPERIENCIA.	**470**

SESIÓN POSTERS 2		
PANTALLA E - TROMBOSIS 4		
62	EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DOAC EN EL MANEJO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASOCIADO A CÁNCER	**471**
70	FRECUENCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE RECIBIERON ASPARAGINASA EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE ALTA COMPLEJIDAD.	**472**
88	LMWH, APIXABÁN Y RIVAROXABÁN MEDIDOS POR ANTI XA: UN SOLO ENSAYO, DISTINTOS COMPORTAMIENTOS.	**473**
93	ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE RESULTADOS DISCORDANTES ENTRE LOS PARES APTT Y ANTI-XA EN EL MONITOREO DE LA ANTICOAGULACIÓN CON HEPARINA NO FRACCIONADA.	**474**
99	EXPERIENCIA DEL USO DE DOACS EN PACIENTES AÑOSOS	**475**
100	TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)EN PACIENTE DE ENTRE 18 A 55 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) ATRIBUIDA A L-ASPARAGINASA, EXPERIENCIA DE UN UNICO CENTRO	**476**
SESIÓN POSTERS 2		
PANTALLA F - TROMBOSIS 5		
8	RESULTADOS DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE SEGUIDO DE DESCOMPRESIÓN QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE PAGET-SCHROETTER	**477**
9	TROMOSIS VENOSA EN SITIO INUSUAL: SINDROME DE PAGET – SCHROETTER.	**478**
107	TROMBOSIS EN SITIOS INUSUALES: NUESTRA EXPERIENCIA INSTITUCIONAL	**479**
116	TROMBOSIS EN SITIOS INUSUALES EN PACIENTES DEL HOSPITAL ANGEL C. PADILLA DE TUCUMÁN. SERIE DE CASOS.	**480**
132	TROMBOSIS DE LA VENA ESPERMÁTICA: DESCRIPCIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.	**481**
134	TROMBOSIS VENOSA MESENTÉRICA EN CONTEXTO DE COLITIS DERECHA POST VIDEOCOONOSCOPIA	**482**
SESIÓN POSTERS 2		
PANTALLA G - TROMBOSIS 6		
11	SÍNDROME DE MAY-THURNER, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO: A PROPÓSITO DE UN CASO	**483**
48	TERAPIA DE REPERFUSIÓN HEMODINÁMICA EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO DE PULMÓN DE RIESGO INTERMEDIO, LUEGO DE EVALUACIÓN POR PERT	**484**
77	PROTOCOLO APLICADO AL MANEJO ANTICOAGULANTE Y ANTIAGREGANTE DE STENT VENOSO EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES DEL EJE ILIACO FEMORAL. RESULTADOS DE NUESTRA INSTITUCIÓN.	**485**
92	MANEJO DE ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON SOPORTE DE OXIGENACIÓN DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO): EXPERIENCIA EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA (UTI) DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES	**486**

113	OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA Y EVENTOS HEMORRÁGICOS Y TROMBÓTICOS: PREVALENCIA E IMPACTO PRONÓSTICO	**487**
124	EXPERIENCIA INSTITUCIONAL EN LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ASOCIADA A SÍNDROME DE MAY-THURNER	**488**

SESIÓN POSTERS 2		
PANTALLA H - TROMBOSIS 7		
2	DETECCIÓN DE JAK2 EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSAS ESPLACNICAS SIN ALTERACIÓN HEMATOLÓGICA	**489**
36	¿MAT, QUE HAGO? ¿COMO LAS DISTINGO? A PROPOSITO DE UN CASO.	**490**
73	MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS (MAT): CUADRO CLÍNICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN EN UN ÚNICO CENTRO DE ALTA COMPLEJIDAD DE LA PCIA. DE BS. AS.	**491**
94	LA INDICACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO EN EL ADULTO ¿ES LO SUFICIENTEMENTE CLARA A LA HORA DE LA TOMA DE DECISIÓN?	**492**
96	PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICO TROMBÓTICO: DIAGNÓSTICO PRECOZ, RÁPIDO ACCESO A ADAMTS-13 E INICIO INMEDIATO DE RITUXIMAB. REPORTE DE CASO.	**493**
122	HEMORRAGIA POR DISFUNCIÓN PLAQUETARIA EN LMC CON DASATINIB EN EL POSTPARTO INMEDIATO.	**494**

Trabajos a Premio
XVI Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis

45	FACTORES SOLUBLES RESPONSABLES DE LA PROLIFERACIÓN MEGACARIOCÍTICA Y DE LA TROMBOPOYESIS EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMP)
25	LA ACIDOSIS INHIBE LA MEGACARIO/TROMBOPOYESIS Y LA GENERACIÓN DE MEGACARIOCITOS INMUNES MEDIADA POR TLR2 Y TLR4.
14	REGISTRO LATINOAMERICANO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND (RL-VWD) CONGÉNITO Y ADQUIRIDO: RESULTADOS PRELIMINARES.
12	"PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES AMBULATORIOS CON CÁNCER BAJO TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO: UTILIDAD DEL SCORE DE KHORANA EN NUESTRA POBLACIÓN"
126	EXPLORANDO EL COMPORTAMIENTO DE LOS PARÁMETROS ADAMTS13 Y VWF EN LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA INMUNE (PTTI). EXPERIENCIA DE UN CENTRO ÚNICO.
17	TROMBOCITOPENIA HEREDITARIA: ALTERACIONES MOLECULARES EN UNA COHORTE PEDIÁTRICA

45

Factores solubles responsables de la proliferación megacariocítica y de la trombopoyesis en neoplasias mieloproliferativas (NMP)

Yañuk, DB[1]; Cellucci, AS[1]; De Luca, G[1]; Marta, RF[1]; Glembotsky, AC[1]; Moiraghi, EB[2]; Sackmann, F[3]; Castro Ríos, M[4]; Heller, PG[1]; Goette, NP[5]; Lev, PR[1]

[1]Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari" (IDIM, UBA-CONICET). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. [2]Hematología, Hospital Ramos Mejía. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. [3]Hematología, Fundaleu. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. [4]Hematología, Consultorio Privado. San Isidro, Argentina. [5]Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari" (IDIM, UBA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

La Trombocitemia Esencial (TE) y la Mielofibrosis (MF) son NMP que se caracterizan por presentar un estado inflamatorio crónico que, en MF, influye negativamente en su evolución. En estudios previos, demostramos que mediadores solubles del plasma de pacientes con MF inducían, en progenitores CD34+ normales, aumento de la proliferación, diferenciación y maduración de la serie megacariocítica, mientras que los de los pacientes con TE estimulaban la trombopoyesis.

Para identificar los mediadores responsables de estos efectos, se cultivaron progenitores hematopoyéticos CD34+ (sangre de cordón umbilical) en presencia de TPO y 10% de plasma de pacientes con MF. Por un lado, se bloquearon las principales vías activadas por mediadores inflamatorios, JAK1/2, MAPK y NF-κβ, observándose disminución del número de megacariocitos (MK), lo que sugiere que podrían estar involucradas en los resultados obtenidos. Se midieron dos citoquinas inflamatorias que tienen efecto sobre el MK y activan las vías mencionadas, IL-6 e IL-1β, (ELISA) encontrándose aumentadas en el plasma de pacientes con MF ($p<0.01$ y $p<0.001$, respectivamente) y sus niveles correlacionaron con el número de MK ($p<0.05$ y $p<0.001$, respectivamente), indicando cierta relación entre estado inflamatorio y aumento de la megacariopoyesis. Por otro lado, evaluamos si el plasma de los pacientes altera la regulación de la transcripción génica megacariocítica. Los niveles de ARNm de GATA-1, FLI-1 y RUNX-1 (qPCR) fueron similares al control. Sin embargo, se observó un aumento de la expresión de Ciclina D1, proteína involucrada en la regulación del ciclo celular permitiendo la progresión desde la fase G1 a la S ($p<0.05$).

En MK estimulados con plasma de pacientes con TE, los niveles de ARNm de NFE-2A y NFE-2F, factores de transcripción involucrados en la trombopoyesis, se encontraron aumentados ($p<0.01$ y $p<0.05$, respectivamente) como así también el de RANTES ($p<0.05$), principal quemoquina relacionada a este proceso, la cual también se halló elevada en el plasma de pacientes con TE ($p<0.0001$) y sus valores correlacionaron con el número de proplaquetas producidas en cultivo ($p<0.05$). Ya que RANTES podría estimular la producción de proplaquetas inhibiendo la apoptosis, evaluamos la expresión de BCL-xL, molécula anti-apoptótica, encontrándose aumentada ($p<0.05$).

En conclusión, los resultados indican una fuerte relación entre las citoquinas inflamatorias y la estimulación de la proliferación megacariocítica en la MF, mientras que en la TE el RANTES podría ser el responsable del aumento de la trombopoyesis. Esclarecer los mecanismos involucrados sería de importancia para el desarrollo de nuevas drogas para el tratamiento de estas patologías.

25

La acidosis inhibe la megacario/trombopoyesis y la generación de megacariocitos inmunes mediada por TLR2 y TLR4.

Alegre, NS[1]; Charó, NL[1]; Schattner, M[1]; D'Atri, LP[1]

[1]*Laboratorio de Trombosis Experimental e Inmunobiología de la Inflamación, Instituto de Medicina Experimental (IMEX). Academia Nacional de Medicina-CONICET. Buenos Aires, Capital Federal.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: Los mecanismos de generación rápida del pool plaquetario en respuesta a enfermedades infecciosas no se comprenden completamente. Anteriormente, demostramos que la activación de los receptores de tipo toll (TLR) 2 y TLR4 incrementa la producción de megacariocitos y plaquetas inducida por trombopoyetina (TPO) a través de la producción de IL-6. La acidosis extracelular es una característica común en procesos inflamatorios, tanto estériles como infecciosos.

Objetivo: Determinar el efecto de la acidosis en la generación de megacariocitos y plaquetas mediada por la activación de los TLRs que reconocen bacterias, en particular TLR2 y TLR4.

Metodología: Células CD34+ de sangre de cordón umbilical se cultivaron a pH fisiológico (7,4) o ácido (7,0 y 6,5) en presencia de TPO y de lipopolisacárido (LPS) como agonista de TLR4 o Pam3CSK4 como agonista de TLR2. Se evaluaron la tasa de proliferación celular, la diferenciación y maduración de los megacariocitos, la generación de plaquetas y la adquisición del fenotipo inmune mediante citometría de flujo. La muerte celular se evaluó por microscopía de fluorescencia. Los resultados se expresan como media ± SEM, n = 4-5, ANOVA de dos vías.

Resultados: La acidosis disminuyó la generación de megacariocitos de manera dependiente del pH, debido a una reducción significativa del número de células al final del cultivo, causada por la inducción de apoptosis y una disminución de la tasa de proliferación celular, sin afectar la diferenciación (células CD41+). Los agonistas de TLR promovieron la proliferación celular y la sobrevida independientemente del pH, revirtiendo el efecto de la acidosis a pH 7,0 pero no a pH 6,5. La acidosis extrema (pH 6,5) redujo la maduración de los megacariocitos (células CD42b+), efecto que fue revertido por LPS y Pam3CSK4. La producción de plaquetas disminuyó drásticamente bajo condiciones de acidosis, compensada parcialmente a pH 7,0 por LPS o Pam3CSK4, pero no a pH 6,5 (Fig.1). LPS y Pam3CSK4 indujeron la generación de megacariocitos con fenotipo inmune (células CD148+/48+), población que disminuyó en acidosis de manera dependiente del pH. Los mecanismos asociados a los efectos de la acidosis implican la acidificación intracelular y la inhibición de la quinasa mTOR (Fig.2).

Conclusión: La acidosis inhibe la megacariopoyesis y trombopoyesis, así como la generación de megacariocitos con fenotipo inmune mediada por los agonistas de TLR2 y TLR4, a través de la acidificación intracelular y la inhibición de mTOR. La trombopoyesis parece ser más susceptible a la acidosis que la megacariopoyesis.

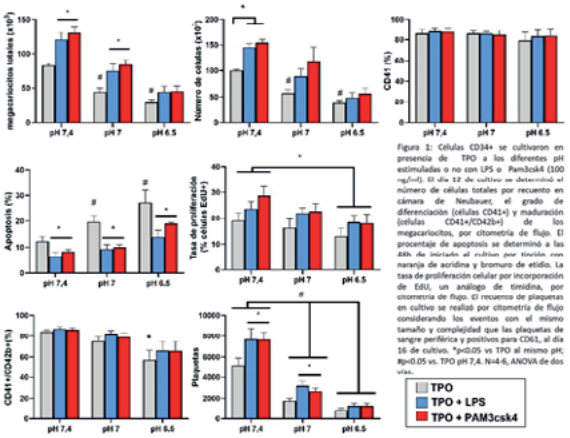


Figura 1: Células CD34+ se cultivaron en presencia de TPO a los diferentes pH estimuladas o no con LPS o Pam3csk4 (100 ng/ml). El día 12 de cultivo se determinó el número de células totales por recuento en cámara de Neubauer, el grado de diferenciación (células CD41+) y maduración (células CD41+/CD42b+) de los megacariocitos, por citometría de flujo. El procentaje de apoptosis se determinó a las 48h de iniciado el cultivo por tinción con naranja de acridina y bromuro de etidio. La tasa de proliferación celular por incorporación de EdU, un análogo de timidina, por citometría de flujo. El recuento de plaquetas en cultivo se realizó por citometría de flujo considerando los eventos con el mismo tamaño y complejidad que las plaquetas de sangre periférica y positivos para CD61, al día 16 de cultivo. *p<0.05 vs TPO al mismo pH; #p<0.05 vs. TPO pH 7,4. N=4-6, ANOVA de dos vías.

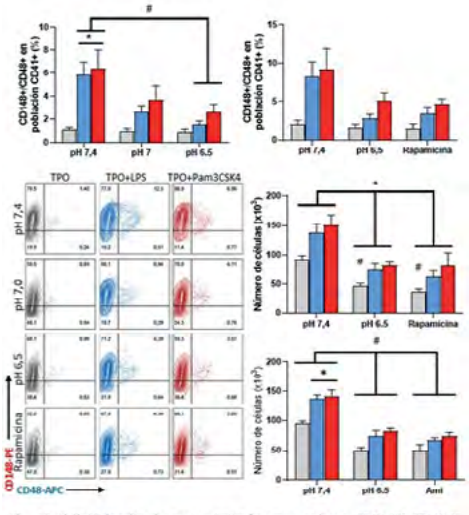


Figura 2: Al día 12 de cultivo los megacariocitos fueron marcados con CD41-FITC, CD148-PE y CD48-APC para caracterizar la población de megacariocitos inmunes. Se utilizó Amiloride (Ami, 50 µM) como inhibidor del transportador Na+/H+ que induce la acidificación intracelular y rapamicina (5 ng/ml) como inhibidor de la quinasa mTOR desde el inicio de cultivo, las células se contaron el día 12 en cámara de Neubauer. *p<0.05 vs TPO al mismo pH; #p<0.05 vs. TPO pH 7,4. N=4-6, ANOVA de dos vías.

14

Registro Latinoamericano de pacientes con enfermedad de von Willebrand (RL-VWD) congénito y adquirido: resultados preliminares.

Woods, AI[(1)]; Villagra, M[(1)]; Goncalves, N[(2)]; Castera, S[(1)]; Guerrero, O[(1)]; Casinelli, MM[(1)]; Blanco, AN[(1)]; Alberto, MF[(1)]; Sánchez-Luceros, A[(3)]

[(1)] Hemostasia y Trombosis, IIHema, Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina.
[(2)] Epidemiologia, Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina.
[(3)] Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, IMEX-CONICET-ANM. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: Existe información limitada sobre la prevalencia y/o el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand (VWD) en los países en desarrollo. Algunos países de América-Latina y el Caribe tienen registros únicamente de enfermedades graves que conllevan los costos más altos para los sistemas de salud regionales.

El Registro Latinoamericano de Pacientes con VWD (RL-VWD) fue originado por una red de centros y profesionales, como estudio retrospectivo/prospectivo, utilizando una base de datos disponible en línea, común a todos.

Este proyecto se registró el 2020-02-07.

Número de registro: NCT04279717.

El resto de profesionales participantes se consignan en la tabla 1.

Propósito: registrar historial de hemorragias, tratamientos utilizados, eventos hemorrágicos de pacientes con VWD en la región, investigar influencia de la VWD en la calidad de vida de los mismos.

Website: https:/clinicaltrials.gov/study/NCT04279717.

Métodos: Estudio: observacional/multicéntrico.

Población de estudio: sujetos con enfermedad congénita (VWD) o adquirida (AVWS).

Recopilación de presentación clínica, historial de sangrado, respuesta a tratamientos, eventos adversos, cirugías, embarazos.

Se requerirá consentimiento informado en línea de los investigadores participantes.

Criterios de inclusión:

•VWF:Ag y/o VWF:RCo y/o VWF:CB históricos/adquiridos bajos (<0,50UI/mL).

•FVIII:C históricamente bajo (<0,50UI/ml) con diagnóstico genotípico de VWD2N.

•Hombres/mujeres, sin límite de edad.

Los datos se recopilan/gestionan utilizando herramientas electrónicas de captura de datos REDCap (Research Electronic Data Capture) alojadas en el IIHema, Academia Nacional de Medicina.[1,2]

REDCap: software diseñado para respaldar la captura de datos para investigación, proporcionando: 1-interfaz intuitiva para captura de datos validados, 2-pistas de auditoría para rastrear manipulación de datos y procedimientos de exportación, 3-procedimientos de exportación automatizados para descargas de datos sin interrupciones a paquetes estadísticos comunes, 4-procedimientos para la integración de datos e interoperabilidad con fuentes externas.

Resultados: Inicio del reclutamiento: noviembre/2021 en Argentina, con siete centros participantes.

Estado actual: hasta mayo/2024 se reclutaron 660 pacientes.

Los resultados (tabla 2) muestran 66,5% de pacientes VWD1; 27,7% de VWD2, siendo VWD2M más frecuente (36%); 4,24% de AVWS.

Discusión: Los registros de enfermedades han demostrado ser útiles para aumentar/ampliar el conocimiento sobre una enfermedad en particular, incluyendo cambio de políticas de salud para adaptarlas a necesidades regionales.

En nuestra región no existen datos epidemiológicos ni conocimiento de formas de presentación (leve/moderada/severa?) ni de variantes de VWD (cuantitativa/cualitativa?).

Este registro nos permitirá obtener información sustancial sobre VWD en nuestra región y puede servir para promover proyectos de investigación colaborativos, decidir políticas sanitarias adecuadas.

Esperamos incrementar el número de centros participantes de otros países de la región.

Tabla 1. Resto de profesionales participantes a Mayo de 2024.

Mara Agazzoni	CABA	Argentina	IIHEMA-ANM
Patricia Casais	CABA	Argentina	Centro de Hematología Pavlovsky
Fernando Chuliber	CABA	Argentina	Hospital Italiano de Buenos Aires
Mariam José Sánchez Velásquez	El Sauce-León	Nicaragua	Hospital Primario San Francisco de Asís
Flavio Adrian Grimaldo Gomez	CDMX	México	Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez
Eugenia Kordys	Lujan De Cuyo	Argentina	Hospital El Carmen
Laura Fornasiero	Rosario	Argentina	LAHT (Laboratorio de Hemostasia y Trombosis)
Carina Gumpel	Rosario	Argentina	LAHT (Laboratorio de Hemostasia y Trombosis), HPR (Hospital Privado de Rosario)
Pamela A Zuñiga Contreras	Santiago	Chile	Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcela Mardones Montanares	Quito	Ecuador	Pontificia Universidad Católica Del Ecuador
Dunia Castillo González	La Habana	Cuba	Instituto de Hematología e Inmunología
Cecilia Valdivieso	Mendoza	Argentina	Hospital el Carmen
joel estragues	Barcelona	España	Hospital
Paulina Vasconez	Quito	Ecuador	Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin
Celia Dos Santos	CABA	Argentina	IMEX-ANM
Geraldine Krawiec	CABA	Argentina	Instituto William Osler

Tabla 2. pacientes reclutados hasta mayo de 2024

VWD		Pacientes		
		n	%	% de VWD2
total de pacientes		660	100	-
tipo 1		439	66,5	-
tipo 3		10	1,5	-
tipos 2	total	183	27,7	-
	2A	33	5	18
	2B	48	7,3	26,2
	2M	66	10	36
	2N	21	3,2	11,5
	no definido	15	2,3	8,2
AVWS		28	4,24	-

12

Profilaxis tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con cáncer bajo tratamiento quimioterápico: Utilidad del score de Khorana en nuestra población

Gazzoni, F[(1)]; Molnar, S[(1)]

[(1)] *Hematologia, Clinica Universitaria Reina Fabiola. Cordoba, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación frecuente de los pacientes con cáncer. El modelo predictivo de Khorana estratifica el riesgo e identifica pacientes que se benefician de tromboprofilaxis. Objetivos: Evaluar utilidad del score de Khorana para profilaxis de TEV. Correlacionar el riesgo del score de Khorana con el riesgo del score Compass Cat y Onko Tev.
Materiales y métodos: estudio observacional, retrospectivo, analítico, enero 2020 a enero 2022. Inclusión: > 18 años, cáncer de reciente diagnóstico previo a iniciar tratamiento.
Exclusión: recaída, anticoagulación previa y trombosis arterial. Se evaluaron variables incluidas en los tres scores de riesgo.
Resultados: 221 pacientes. 64.3% sexo femenino. Edad media 57,3 años. Seguimiento medio 18 meses. 30.3% tumores de alto riesgo (ginecológicos, pulmón, linfoma, vejiga y testiculo) y 6.8 % muy alto riesgo (páncreas y estómago). 54,7% sobrepeso/obesidad. Score Khorana 54,76% (n 121) riesgo moderado de TEV, 37,10% (n 82) riesgo bajo y 8,14 % (n 18) alto riesgo. Score Compass Cat 51,58% (n 114) alto riesgo y 48,42% (n 107) riesgo bajo/moderado. Score de Onko Tev, 44,34% (n 98) bajo riesgo, 35,29% (n 78) moderado y 20,37% (n 45) alto. De 8,14% (n 18) de pacientes Khorana alto riesgo sólo 16,75%(n 3) recibieron profilaxis. 56 (25,34%) pacientes desarrollaron TEV, media de 4 meses desde el diagnóstico. Localizaciones más frecuentes:tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda. No hubo asociación entre grado de riesgo por Khorana y TEV (p= 0.386). 25% TEV (n 14) fue Khorana riesgo moderado/alto (score ≥ 2). Khorana mostró alta especificidad para predecir trombosis (92,7 %) pero baja sensibilidad (10.7 %) (Tabla 1). Correlación entre scores: en el grupo con trombosis, 6 (10.7%) eran Khorana alto riesgo. Compass Cat y Onko Tev identificaron mayor cantidad en alto riesgo, 41 (73.25%), y 17 (30,3%) respectivamente. (Tabla 2).
Conclusiones: el score de Khorana mostró alta especificidad para predecir trombosis pero baja sensibilidad en nuestra población. Los pacientes Khorana ≥3 no necesitan otro score para definir profilaxis. Aunque Onko Tev tiene mayor coincidencia con Khorana , en aquellos de riesgo bajo o moderado Compass Cat podría aportar pacientes al grupo de alto riesgo. Se necesitan estudios comparativos entre los scores para determinar si su uso múltiple podría identificar subpoblaciones de riesgo infraestimadas por un único score.

Tabla 1. Capacidad predictiva de trombosis del Score de Khorana.

	%	I.C 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de enfermedad	25,3	19,9	31,7
Pacientes correctamente diagnosticados	71,9	65,4	77,7
Sensibilidad	10,7	4,4	22,6
Especificidad	92,7	87,4	96,0
Valor predictivo positivo	33,3	14,4	58,8
Valor predictivo negativo	75,4	68,7	81,0

Tabla 2. Correlación entre los diferentes scores de predicción

PACIENTES CON TROMBOSIS (n 56)					
Khorana	COMPASS CAT		ONKO TEV		
	Bajo/Moderado	Alto	Bajo	Moderado	Alto
BAJO RIESGO (n 17)	7	10	9	6	2
RIESGO MODERADO (n 33)	7	25	5	19	9
ALTO RIESGO (n 6)	0	6	0	0	6

126 Explorando el comportamiento de los parámetros ADAMTS13 y VWF en la púrpura trombocitopénica trombótica inmune (PTTi). Experiencia de un centro único.

Castera, S[(1)]; Alberto, MF[(1)]; Dos Santos, C[(1)]; Guerrero, OJ[(1)]; Trinidad, J[(1)]; Woods, AI[(1)]; Sanchez-Luceros, A[(2)]

[(1)]Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. [(2)]Buenos Aires, Buenos Aires.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

La PTTi es una enfermedad rara, potencialmente mortal, caracterizada como microangiopatía trombótica, producto de la deficiencia funcional de ADAMTS13 mediada por auto-anticuerpos. El diagnóstico de laboratorio se realiza, cuando la actividad proteolítica de ADAMTS13 (ADAMTS13:Act) es <10UI/dL, asociada a la presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13 (IgG predominantemente). La determinación antigénica de ADAMTS13 (ADAMTS13:Ag), sin ser necesaria para el diagnóstico, ha demostrado que el mecanismo patogénico dominante es la depuración acelerada de la proteasa (en lugar de la inhibición enzimática) y que los niveles de ADAMTS13:Ag en el momento de la presentación de la PTT, tienen valor pronóstico (Thomas MR, 2015).

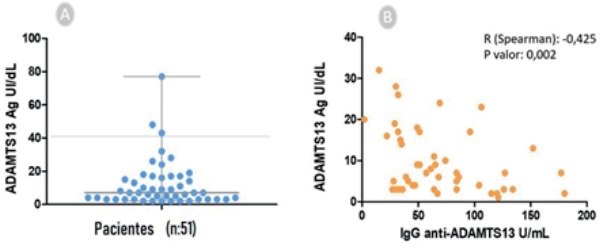
Explorar el comportamiento de los parámetros de ADAMTS13 y VWF en una cohorte de pacientes consecutivos con PTTi aguda.

Se incluyeron 51 pacientes estudiados entre 2021-2023, quienes presentaron ADAMTS13:Act<10UI/dL (ELISA-TECHNOCLONE) y presencia de IgG anti-ADAMTS13>15U/mL (ELISA-TECHNOCLONE). Además en este grupo se determinaron: ADAMTS13:Ag (ELISA-TECHNOCLONE), antígeno de VWF (VWF:Ag) y unión VWF-Colágeno III (VWF:CB3) mediante dos ensayos de ELISA casero. Se calcularon medianas (md) y rangos (r) de las determinaciones, y coeficientes de correlación entre las mismas.

La Tabla describe las características clínicas y de laboratorio de los pacientes. El 76% presentaron manifestaciones neurológicas, 41% gastrointestinales y 17% renales. El 76% fueron mujeres. La md de IgG anti-ADAMTS13 fue de 61U/mL (r:15-180U/mL); la de ADAMTS13:Ag: 7UI/dL (r:1-77UI/dL). El 94% de los pacientes presentaron ADAMTS13:Ag por debajo del rango normal (<40UI/dL); el 84% presentaron ADAMTS13:Ag<20UI/dL (Figura 1a). Una correlación negativa (-0.43, p=0.002) fue observada entre ADAMTS13:Ag vs IgG anti-ADAMTS13 en pacientes con niveles de ADAMTS13:Ag<40UI/dL (Figura1b). Los cocientes VWF:CB3/VWF:Ag mostraron gran heterogeneidad con una md de 0,6 (r:0,2-1,2), siendo<0,7 en el 63% de los pacientes.

La reducción significativa de ADAMTS13:Ag (md:7UI/dL), con 84% de pacientes que presentan valores<20UI/dL, sumado a una correlación negativa entre ADAMTS13:Ag e IgG anti-ADAMTS13, sugieren que en nuestra cohorte la eliminación mediada por anticuerpos anti-ADAMTS13, es también la causa principal de pérdida de actividad de ADAMTS13. Además, 63% de los pacientes presentaron VWF:CB3/VWF:Ag<0,7, un hallazgo ya descripto por Lotta LA-2001. Dicho autor sugiere que esto refleja el secuestro preferencial de los multímeros de alto peso molecular del VWF dentro de microtrombos plaquetarios. Una hipótesis alternativa sería que en PTTi aguda persiste actividad proteolítica de inmunocomplejos ADAMTS13/IgG anti-ADAMTS13 ligados al VWF dentro del microtrombo, y que los inmunocomplejos contribuyen al proceso patológico gatillando activación plaquetaria mediada por FcgRIIa como se ha descripto en el HIT o el SAF.

Manifestaciones clínicas, %	
Neurológicas	76
Gastrointestinales	17
Renales	41
Analisis de Laboratorio (rango)	
Hemoglobina, g/dL (RN: 12.0-15.0)	7,0 (5,0-10,1)
Plaquetas x 10^9/L (RN:150-450)	14 (3-80)
Creatinina, mg/dL (RN: 0.70-1.20)	0,8 (0.4-6,6)
Urea, mg/dL (RN:18-49)	45 (18-213)
LDH, IU/L (RN: 140-280)	1236 (360-5400)
VWF:Ag, % (RN: 50-150)	165 (72-383)
VWF:CBA, % (RN: 60-160)	103 (19-276)
VWF:CBA/VWF:Ag (>0,70)	0,6 (0,1-1,2)
ADAMTS13 ensayos (rango)	
ADAMTS13 Act, UI/dL (RN: 40-130)	<5
ADAMTS13 Ag, UI/dL (RN: 41-141)	7 (1-77)
Anti-ADAMTS13 IgG, U/mL (Pos: >15)	64 (15-180)



17

Trombocitopenia hereditaria: Alteraciones moleculares en una cohorte pediátrica

Galli, M[(1)]; Novello, MF[(1)]; Cervio, C[(1)]; Albero, A[(1)]; Milanesio, B[(1)]; Chaves, A[(1)]; Masegosa, ME[(1)]; Passicot, G[(1)]; Hepner, M[(1)]; Sueldo, E[(1)]; Annetta, E[(1)]; Mininni, F[(1)]; Ávalos Gomez, V[(1)]; Candas, A[(1)]; Díaz, L[(1)]; Bianco, MB[(1)]; Rossetti, E[(1)]; Sciuccati, G[(1)]; Frontroth, JP[(1)]; Pepe, C[(1)]

[(1)] *Servicio de Hematología y Oncología - Hemostasia y Trombosis, Hospital De Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: Las trombocitopenias hereditarias (TH) constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por una alteración cuantitativa de las plaquetas como consecuencia de variantes germinales en genes involucrados en la producción plaquetaria.
Su correcto diagnóstico es importante a fin de evitar terapias innecesarias y riesgo de evolución a desórdenes hematopoyéticos y/o extrahematopoyéticos graves.
Objetivos: Identificar alteraciones moleculares en genes asociados a TH en pacientes pediátricos con trombocitopenia crónica (TC).
Materiales y métodos: Se estudiaron pacientes <18 años con TC ingresados al Servicio de Hematología entre 2017 y 2023. Se excluyeron pacientes con TC con respuesta a la terapia inmunosupresora/inmunomoduladora, secundaria a infecciones, errores innatos de la inmunidad, enfermedad de von Willebrand, hiperesplenismo o procesos infiltrativos de la médula ósea.
El estudio molecular se realizó a partir de ADN de leucocitos totales de sangre periférica mediante Secuenciación de Nueva Generación (NGS). Se analizó un panel de 22 genes asociados a TH. Las variantes encontradas se clasificaron según las guías del American College of Medical Genetics and Genomics y las recomendaciones de ClinGen.
Resultados: Se evaluaron 58 pacientes, 36 varones (62%), edad mediana al diagnóstico de trombocitopenia 7.0 (0,6-15,7) años. Cuarenta pacientes (69%) presentaron manifestaciones de sangrado y 17 (29%) defectos extrahematopoyéticos.
La mediana del recuento plaquetario fue 40 (2-133) x109/L; 50 pacientes (86%) presentaron sólo trombocitopenia y 8 pacientes (14%), otra citopenia asociada.
Se detectaron 40 variantes en 16 genes: 19 (48%) fueron clasificadas como Patogénicas(P)/Probablemente Patogénicas(PP) y 21 (52%) como Variantes de Significado Incierto (VUS). (Tabla 1)
En 36/58 pacientes (62%) se detectaron variantes moleculares, en 2 pacientes se encontraron alteraciones en más de un gen. Las variantes P/PP permitieron el diagnóstico en 18/58 pacientes (31%). (Tabla 2). En 18/58 pacientes (31%) el hallazgo de variantes VUS permitió establecer una presunción diagnóstica.
Conclusión: En esta extensa cohorte de niños con trombocitopenia crónica, el estudio molecular identificó variantes causales o probablemente causales de trombocitopenia hereditaria en la mayoría de los pacientes estudiados. Los genes comprometidos con más frecuencia fueron MYH9 y RUNX1. Más de la mitad de los pacientes presentó alteraciones en genes asociados a enfermedades de mal pronóstico, lo que permitió una optimización del seguimiento clínico y el tratamiento. La evolución de pacientes con VUS podría permitir en el futuro determinar su relevancia clínica y eventual diagnóstico de certeza.

GEN	Nº PACIENTES	VARIANTES	VUS	P/PP
RUNX1	5	5	2	3
ANKRD26	1	1	0	1
ETV6	1	1	1	0
HOXA11	1	1	1	0
MECOM	1	1	1	0
MPL	1	2	0	2
THPO	1	1	1	0
SRC	2	2	2	0
MYH9	13	13	3	10
GP1BA	2	2	1	1
GP1BB	3	3	2	1
FLNA	2	2	2	0
FLI1	1	1	0	1
ITGB3	1	1	1	0
GATA1	2	2	2	0
NBEAL2	1	2	2	0

Tabla 1. Alteraciones moleculares en pacientes con TC.

GEN	TRANSCRIPTO DE REFERENCIA	VARIANTE cDNA	PROTEÍNA	CLASIFICACIÓN
ANKRD26	NM_014915.2	c.-128G>A*	-	P
FLI1	**NM_002017.4**	**c.1010G>A***	**p.(Arg337Gln)**	P
GP1BA	NM_000173.7	c.515C>T*	p.Ala172Val	PP
GP1BB	-	**DELECIÓN GEN COMPLETO**	-	P
MPL	NM_005373.3	c.235_236delCT*	p.Leu79GlufsTer84	P
		c.1033C>T*	p.Gln345*	P
MYH9	**NM_002473.4**	**c.2482T>C***	**p.Trp828Arg**	PP
		c.253A>G*	**p.Met85Val**	P
		c.287C>T*	**p.Ser96Leu**	P
		c.2105G>A*	**p.Arg702His**	P
		c.3584C>T*	**p.Ser1195Leu**	PP
		c.3400C>T*	**p.Arg1105Cys**	P
		c.2104C>T*	**p.Arg702Cys**	P
		c.4270G>A*	**p.Asp1424Asn**	P
		c.277A>G*	**p.Asn93Asp**	P
RUNX1	NM_001754.4	c.509-3C>G**	-	PP
		c.567C>G*	p.Tyr189*	P
	-	DELECIÓN GEN COMPLETO	-	P

Tabla 2. Variantes P/PP en pacientes pediátricos con TH.

* Reportada previamente como P/PP
**Reportada previamente como VUS (ClinVar)

84	CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DISFIBRINOGENEMIA CONGÉNITA
125	ROL CLAVE DE LA PRESENCIA DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA CON RISTOCETINA A BAJA DOSIS (RIPA-BD+) EN LA IDENTIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND TIPO 2B (VWD2B). EXPERIENCIA DE CENTRO ÚNICO.
63	CARACTERIZACIÓN DE LAS RESPUESTAS ENDOTELIALES A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA FIEBRE AMARILLA
74	MEDICION DE NIVELES DE VON WILLEBRAND EN TERCER TRIMESTRE COMO GUIA PARA EL USO DE DESMOPRESINA EN EL PARTO.
106	ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA ADQUIRIDA. EXPERIENCIA INSTITUCIONAL.

84

Caracterización molecular de pacientes pediátricos con disfibrinogenemia congénita

Galli, M[(1)]; Bianco, MB[(1)]; Hepner, M[(1)]; Cervio, C[(1)]; Anetta, E[(1)]; Sueldo, E[(1)]; Frontroth, JP[(1)]; Herrera, L[(2)]; Scazziota, A[(2)]; Aguirre, S[(2)]; Chaves, A[(1)]; Milanesio, B[(1)]; Masegosa, ME[(1)]; Albero, A[(1)]; Sciuccati, G[(1)]; Pepe, CM[(1)]

[(1)] Hematología y Oncoogía, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. (2)Laboaratorio de Hemostasia, Dpto Bioqímica Clínica. Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La disfibrinogenemia congénita es un desorden autosómico dominante, poco frecuente, caracterizado por niveles antigénicos normales y funcionales disminuidos del fibrinógeno. Los pacientes suelen ser asintomáticos o presentar hemorragias leves y/o trombosis venosa o arterial. La mayoría de las variantes causales descriptas se localizan en regiones de hipermutabilidad o "hot spot" de los genes FGA y FGG.

Objetivo: Describir la caracterización molecular, clínica y de laboratorio de tres pacientes pediátricos de familias no relacionadas diagnosticados con disfibrinogenemia congénita.

Método: El diagnóstico de disfibrinogenemia se estableció en base a una discrepancia entre el Fibrinógeno(Fg) funcional (Fg:C) y Fg antigénico (Fg:Ag) considerando la razón Fg:C/Fg:Ag <0,7 indicativa de disfibrinogenemia. Se realizó: Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA), Tiempo de trombina, Tiempo de Reptilasa, Fg:C por el método de Clauss (STA®-Liquid Fib), Fg:Ag mediante inmunodifusión radial (Diffu-Plate, Biocientífica) y Dímero D (STA®-Liatest® D-Di Plus). El estudio molecular se realizó a partir de ADN de leucocitos totales de sangre periférica. Se diseñó un "screening" molecular "in-house" mediante secuenciación Sanger del exón 2 de FGA y del exón 8 de FGG para la búsqueda de variantes en las regiones "hot spot". Las variantes fueron clasificadas según las guías del Colegio Americano de Genética Médica (ACMG) y según las recomendaciones de ClinGen.

Resultados: El motivo de la consulta y los antecedentes personales y familiares de sangrado de los pacientes estudiados se resumen en la Tabla 1. Los resultados de laboratorio y la caracterización molecular de los pacientes y de los familiares afectados se describen en la Tabla 2. Los pacientes fueron clasificados como disfibrinogenemia congénita tipo 3A basado en la recomendación del Comité Científico y de Normalización (SSC) de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH).

Conclusion: El "screening" molecular de las disfibrinogenemias evaluando las regiones "hot spot" de los genes FGA y FGG permitió la confirmación diagnóstica en los tres pacientes y en los familiares afectados. Existen pocos reportes sobre la variante hallada en los pacientes 1 y 2, mientras que la identificada en el paciente 3 es la variante más frecuente descripta en la literatura. Ninguna de estas variantes ha sido asociada a mayor riesgo de sangrado y/o trombosis en concordancia con las manifestaciones clínicas de estos pacientes.

La caracterización molecular en los pacientes evaluados contribuye a ampliar los registros internacionales, establecer una relación genotipo-fenotipo, personalizar el tratamiento y brindar asesoramiento genético.

Tabla 1. Características clínicas, motivo de consulta y antecedentes personales y familiares

Pacientes		Edad (años) /sexo	Motivo de consulta	Manifestaciones clínicas	
				Hemorragia	Trombosis
FAMILIA 1	Probando	0,2/ M	Madre con diagnóstico de DDF	No ISTH BAT Score 0	no
	Madre	41/ F	Estudio familiar	Adenoidectomía sin complicaciones. Menometrorragia con anemia moderada ISTH BAT Score 4	no
	Padre	47/M	Estudio familiar	no	no
	Hermana	12,5/F	Estudio familiar	no	no
FAMILIA 2	Probando	12/M	TP prolongado (hallazgo preoperatorio)	Apendicectomía y colecistectomía quirúrgica con 2 transfusiones de sangre ISTH BAT Score 0	no
	Madre	44/ F	Estudio Familiar	no	no
	Padre	87/M	Estudio Familiar	no	no
FAMILIA 3	Probando	6,5/ M	Madre con diagnóstico de DDF	Epistaxis sin consulta ISTH BAT Score 0	no
	Madre	30/ F	Estudio Familiar	2 abortos de causa a esclarecer	

DDF: disfibrinogenemia congénita de tipo hipofibrinogenemia

Tabla 2. Resultados de laboratorio

Pacientes		TTPA (seg)	TP (%)	Tiempo de trombina (razón)	Tiempo de reptilasa (razón)	Fibrinógeno (Fg)		Razón fibrinógeno (Fg: C/Fg:Ag)	Dímero D, UA (ug/mL,FEU)	Variante molecular	Clasificación ACMG Clinigen
						Fg:C (mg/dL)	Fg:Ag IDR (mg/dL)				
		R30/640	R70-140	R<1,15	R<1,15	R200-400	R200-400	<0,7*	R<0,27		
FAMILIA 1	Probando	44	90	1,0	1,2	102	266	0,38	<0,27	FGA NM_021871: c.56_58del ; p.(Gly33del) HETEROCIGOTA	PROBABLEMENTE PATOGÉNICA
	Madre	54,6	68	1,6	1,7	100	240	0,41	<0,27	FGA NM_021871: c.56_58del ; p.(Gly33del) HETEROCIGOTA	PROBABLEMENTE PATOGÉNICA
	Padre	31,5	100	0,9	NR	295	NR	NR	0,41	----	----
	Hermana	36,5	48	1,7	1,9	99	205	0,48	0,25	FGA NM_021871: c.56_58del ; p.(Gly33del) HETEROCIGOTA	PROBABLEMENTE PATOGÉNICA
FAMILIA 2	Probando	38,1	61	1,8	1,2	87	280	0,31	0,1	FGA NM_021871.4: c.56_58del ; p.(Gly33del) HETEROCIGOTA	PROBABLEMENTE PATOGÉNICA
	Madre	58,3	74	1,7	1,1	110	260	0,42	<0,27	FGA NM_021871.4: c.56_58del ; p.(Gly33del) HETEROCIGOTA	PROBABLEMENTE PATOGÉNICA
	Padre	35,5	112	1	0,8	402	NR	NR	INR	----	----
FAMILIA 3	Probando	41,7	58	3,2	2,7	69	203	0,34	<0,27	FGG NM_021870.3: c.931C>T ; p.(Arg311Cys) HETEROCIGOTA	PATOGÉNICA
	Madre	37,2	53	3,6	2,4	65	230	0,28	0,3	FGG NM_021870.3: c.931C>T ; p.(Arg311Cys) HETEROCIGOTA	PATOGÉNICA
	Padre	ND									

* Indicativo de disfibrinogenemia. IDR: inmunodifusión radial. UA: ensayo inmunoturbidimétrico con partículas de látex. NR: No Realizado. ND: No Disponible

125

Rol clave de la presencia de agregación plaquetaria con ristocetina a baja dosis (RIPA-BD+) en la identificación de la enfermedad de von Willebrand tipo 2B (VWD2B). Experiencia de centro único.

Castera, S[(1)]; Alberto, MF[(2)]; Woods, MI; Blanco, A; Ingratti, M[(3)]; Fochesato, M[(3)]; Grosso, S[(3)]; Sanchez-Luceros, A[(3)]

[(1)] Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. (2)Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. (3)Buenos Aires, Buenos Aires.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

La VWD2B se caracteriza por variantes del VWF con aumento de afinidad por la glicoproteína plaquetaria Ib. El laboratorio característico incluye trombocitopenia; relación entre actividad biológica versus antigénica del VWF<0,7; RIPA-BD+ y ausencia de multímeros de alto peso molecular (HMWM). Las guías para diagnóstico de VWD (2021) sugieren las pruebas genéticas dirigidas antes que RIPA-BD para confirmar el VWD2B, a pesar de la existencia de variantes atípicas que sólo serán sospechadas ante el hallazgo de RIPA-BD+.

Nuestro objetivo es describir los fenotipos de laboratorio y la caracterización molecular de pacientes que presentaron RIPA-BD+ como hallazgo sugestivo de VWD2B (período 2017-2024).

Se incluyeron 12 Casos Índices (CI: I-XII) y 4 familiares (2/Vb-Vc, 1/VIb 1/XIb) que presentaron RIPA-BD+ con dosis ≤0,6 mg/mL. Las determinaciones, entre otras, incluyeron: recuento de plaquetas, TTPA, FVIII:C, VWF:RCo (agregometría), VWF:GP1bM (inmunoturbidimetría), VWF:Ag y VWF:CB3 (ELISA), RIPA-BD (0,4-0,7 mg/mL), multímeros (electroforesis, agarosa 1,5%) y secuenciación del exón 28 de VWF (Sanger).

En la tabla se describen características y resultados de laboratorio de los pacientes. Tres/16 presentaron trombocitopenia; 3/16 VWF:RCo/VWF:Ag<0,7; 3/15 VWF:GPIbM/VWF:Ag<0,7 y 9/16 VWF:CB3/VWF:Ag<0,7 (figura 1a). Ocho/16 presentaron patrón multimérico normal, y fueron categorizados como VWD2B atípico (Vangenechten, 2017).

Se encontró una correlación positiva entre VWF:GP1bM y VWF:CB3 (figura 1b), no así entre VWF:RCo y VWF:CB3 (figura 1c). El análisis genómico reveló 7 variantes causantes de enfermedad (DCVs) en 14/16 pacientes. Portadores de p.V1316M, p.R1306W, p.P1337L, p.R1306Q y 1/3 de p.M1304V presentaron VWF:CB3/VWF:Ag<0,7. Portadores de p.P1266L, p.R1336Q y 2/3 p.M1304V tuvieron VWF:CB3/VWF:Ag>0,7. La familia XII no presentó DCVs. Se encontró una DCV no descripta (p.R1336Q) en CI-XIa.

Esta serie describe los VWD2B identificados entre 2017-2024. La mayoría de los casos índices (9/12) no presentaron características clásicas de dicho subtipo, a excepción de RIPA-BD+ que condujo al diagnóstico molecular. Los pacientes con VWF:CB3/VWF:Ag<0,7 presentaron ausencia de HMWM, sugiriendo al VWF:CB3 como subrogante del patrón multimérico.

La correlación positiva entre VWF:CB3 y VWF:GP1bM sugiere especificidad superior del VWF:GP1BM al VWF:RCo. El CI Va y su madre (Vb), portadoras de p.M1304V, muestran diferentes fenotipos, lo cual podría deberse a la presencia de otra DCV en Va (tipo VWD1-herencia paterna). La ausencia de DCVs (exón28) en familia XI, sugeriría la presencia de DCVs no canónicas. La prueba RIPA-BD+ posibilitó identificar una nueva variante (p.R1336Q). Nuestra serie resalta la importancia de RIPA-BD y VWF:CB3 en el diagnóstico de VWD2B, permitiendo identificar presentaciones diferentes al patrón clásico descripto, además de guiar la pesquisa molecular.

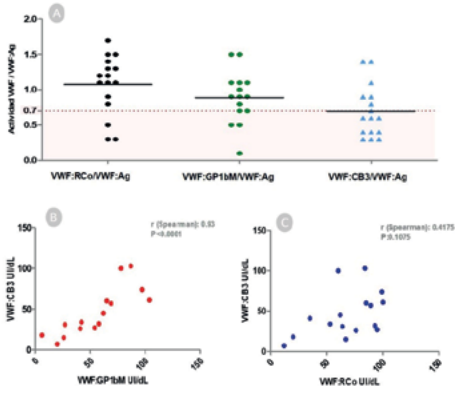


Tabla: Características y resultados de laboratorio de 16 pacientes (12 casos índices) con RIPA-BD+.

DCV (Exon 28)	Familias (pacientes)		Edad Años	Sexo	ISTH-BAT SCORE	Plaquetas x10⁹/L	VIII %	VWF:Ag UI/dL	VWF:Rco UI/dL	RCo/Ag	VWF:GP1bM UI/dL	GP1bM/Ag	RIPA (mg/ml)	VWF:CB3 UI/dL	CB3/Ag	HWMV	Diagnóstico VWD28
V1316M	I*	a	43	M	3	58	140	61	20	0,3	6	0,1	0,5	18	0,3	Ausentes	Tipico
	II	a	9	F	4	41	35	52	64	1,2	27	0,5	0,5	31	0,6	Ausentes	Tipico
R1306W	III	a	12	F	8	191	34	50	67	1,3	26	0,5	0,6	15	0,3	Ausentes	Tipico
R1306Q	IV	a	41	F	2	288	110	106	35	0,3	-	-	0,5	41	0,4	Disminuidos	Tipico
P1337L	V	a	49	F	6	273	70	78	93	1,2	58	0,7	0,4	32	0,4	Ausentes	Tipico
		b	21	F	1	296	55	46	76	1,7	41	0,9	0,4	26	0,6	Ausentes	Tipico
		c	17	M	1	221	60	64	95	1,5	54	0,8	0,4	27	0,4	Ausentes	Tipico
M1304V	VI	a	21	F	18	175	32	22	12	0,5	20	0,9	0,4	7	0,3	Ausentes	Tipico
		b	49	F	6	148	60	95	85	0,9	65	0,7	0,4	60	0,6	Ligera disminución	Atipico
	VII	a	10	F	2	269	50	49	53	1,1	42	0,9	0,4	34	0,7	Ligera disminución	Atipico
P1266L	VIII	a	18	M	1	196	55	76	84	1,1	87	1,1	0,6	103	1,4	Presentes	Atipico
	IX	a	16	M	1	262	70	87	99	1,1	97	1,1	0,6	74	0,9	Presentes	Atipico
	X	a	56	F	12	239	90	72	60	0,8	78	1,1	0,3	100	1,4	Presentes	Atipico
R1336Q	XI	a	37	F	3	249	80	69	100	1,4	104	1,5	0,5	61	0,9	Presentes	Atipico
ND	XII	a	53	F	13	332	50	69	89	1,3	69	1,0	0,5	57	0,8	Presentes	Atipico
		b	17	F	7	267	55	42	62	1,5	62	1,5	0,5	43	1,1	Presentes	Atipico
Rango de valores normales						200-450	50-150	50-150	50-150	>0.7	50-150	>0.7	Pos <0.7	60-160	>0.7		

Los pacientes con la letra "a" son los casos índice. *Paciente "Ia" es portador homocigota. Pos = Positivo

63

Caracterización de las respuestas endoteliales a la infección por el virus de la fiebre amarilla.

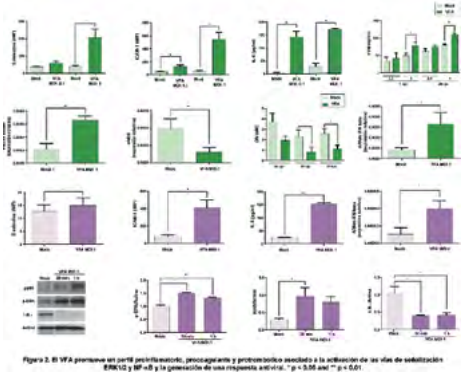
Charó, N[(1)]; Tomatis, C[(1)]; Tatti, S[(2)]; Schattner, M[(1)]; Gómez, R[(3)]

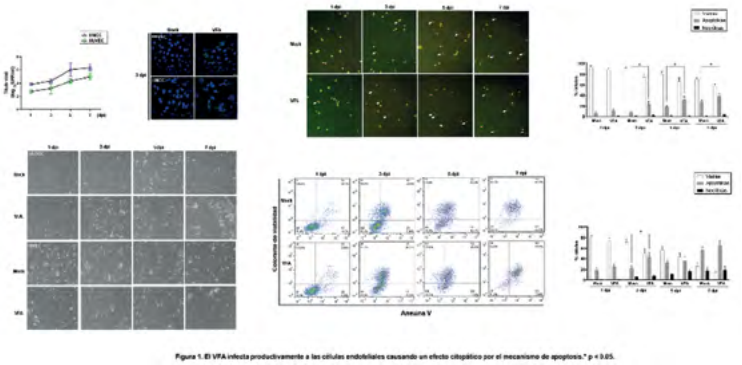
[(1)] Laboratorio de Trombosis Experimental e Inmunobiología de la Inflamación, Instituto de Medicina Experimental-Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina. [(2)] Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínicas. CABA, Argentina. [(3)] Laboratorio de Patogénesis Viral, Instituto de Biotecnología y Biología Molecular. La Plata, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Antecedentes: La fiebre amarilla (FA) es una enfermedad aguda, endémica en partes de América del Sur y África, causada por el virus de la FA (VFA) y transmitida por mosquitos. El curso de la enfermedad en humanos va desde una infección asintomática hasta una insuficiencia orgánica mortal y, en casos graves, una hemorragia interna. El papel del endotelio en la patogénesis de la FA no ha sido suficientemente estudiado.
Objetivos: Investigar los efectos de la infección por VFA en la activación endotelial.
Métodos: Se infectaron células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) y células endoteliales microvasculares humanas (HMEC) con la cepa vacunal VFA-17DD (MOI =0,1 o 1). La susceptibilidad a la infección se analizó determinando el título viral en el sobrenadante celular y la presencia del ARN viral en las células mediante inmunofluorescencia. La viabilidad celular se determinó marcando las células con naranja de acridina/bromuro de etidio y midiendo la expresión de fosfatidilserina por citometría de flujo. Las respuestas de activación evaluadas incluyen la expresión de E-selectina e ICAM-1 mediante citometría de flujo y secreción de IL-1b, IL-6 y factor von Willebrand (FVW) mediante ELISA, expresión de ARNm de óxido nítrico (ON) sintasa endotelial (eNOS), factor tisular (FT) e interferón (IFN)-b por RT-qPCR y vías de señalización mediante Western blot. Los resultados se expresan como la media ± ESM y las diferencias entre grupos se analizaron mediante test de Student o ANOVA seguido de la prueba Bonferroni ($p<0.05, n=4-6$).
Resultados: La detección de ARN viral intracelular y un aumento significativo en el título viral mostraron que las HUVEC y HMEC son susceptibles a la infección por VFA induciendo apoptosis (Fig.1). La infección desencadenó un aumento en la expresión de E-selectina e ICAM-1 y secreción de IL-1b, IL-6 y FVW. Además, las células infectadas mostraron disminución de eNOS que se acompañó por reducción de la liberación de ON (reacción de Griess) y aumento de los niveles de ARNm de FT. Simultáneamente, las células endoteliales infectadas aumentaron la expresión de IFN-b. Mecanísticamente, la infección indujo la activación de las vías de señalización NF-κB y MAPK (Fig.2).
Conclusiones: Nuestros resultados indican que la infección por VFA genera una respuesta antiviral y promueve un fenotipo endotelial proinflamatorio y procoagulante asociado a la activación de las vías de señalización ERK1/2 y NF-κB, sugiriendo que estas moléculas representan blancos potenciales para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para la población no vacunada que contrae la enfermedad.





74

Medición de niveles de von Willebrand en tercer trimestre como guia para el uso de desmopresina en el parto.

Gumpel, CG[1, 2]; Fedele, JL[1, 2]; Cinara, L[2]; Fornasiero, L[3, 4]

[1]Hematología, Laboratorio de Hemostasia y Trombosis (LAHT). Rosario, Argentina. [2]Hematología, Hospital Privado de Rosario. Rosario, Argentina. [3]Bioquimica, Laboratorio de Hemostasia y Trombosis (LAHT). Rosario, Argentina. [4]Bioquímica, Gammalab. Rosario, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La enfermedad de von Willebrand es el trastorno hemorragíparo hereditario más frecuente. Los niveles de FVIII y factor von Willebrand (FvW) aumentan progresivamente durante el embarazo.Sin embargo el parto constituye un gran desafío hemostático. El uso de desmopresina es aún controvertido en lo concerniente a la seguridad materna y fetal.

Objetivo: Primario: evaluar el uso de desmopresina en el parto según resultados de monitoreo en tercer trimestre. Objetivo secundario comparar 2 diferentes guias institucionales: uso habitual en cesáreas hasta 2010 y regulado por niveles de FvW en tercer trimestre, desde 2011.

Material y metodos: estudio observacional retrospectivo de mujeres > 18 años con diagnóstico de enfermedad de von Willebrand tipo I que hayan cursado embarazo entre 2004 y 2024 asistidas en Laboratorio de Hemostasia y Trombosis (LAHT) y Hospital Privado de Rosario. Los datos fueron analizados por chi2

Resultados: se incluyeron 33 mujeres que cursaron 42 embarazos.

Tabla 1

Tabla 2

El modo de parto fue: 21 vaginales (9 con anestesia neuraxial) y 21 cesáreas. En 10 partos se administró desmopresina (9 cesáreas según guia institucional y 1 parto vaginal por decisión obstétrica). En 32 partos no se administró desmopresina (3 vaginales por guia institucional) y 29 no recibieron por presentar niveles de von Willebrand en valores hemostáticos: 17 vaginales (4 anestesia neuraxial) y 12 cesáreas. Hubo 5 sangrados post parto (1 por episiotomía 3 dias post parto, 1 hematoma de la herida quirúrgica, 1 sangrado obstétrico no mayor, 1 sangrado abundante y prolongado por loquios, 1 secundario a ruptura uterina), ninguna había recibido desmopresina. No hubo sangrados como complicación de anestesia neuraxial.15 pacientes recibieron aspirina durante embarazo.

No hubo diferencias significativas en incidencia de sangrado según el uso de desmopresina (p=0,44). En el análisis por regresión lineal múltiple no se encontró asociación entre ninguna de las variables analizadas (uso de desmopresina, uso de aspirina, tipo de parto) y riesgo de sangrado. 1 paciente presentó una hiponatremia severa post desmopresina.

Conclusión: a pesar del n pequeño, sugerimos que la medición de los niveles de von Willebrand en el tercer trimestre de embarazo es una herramienta segura para un uso selectivo de la desmopresina en el parto evitando complicaciones en la madre y secundarias al pasaje trasplacentario.

Tabla 1. Caracteristicas basales de la población

Edad al diagnóstico (mediana)	34 años (26 -47)
vWF: Ag (media)	44 % (25 – 55)
vWF: RCo (media)	45 % (29 – 58)
FVIII: C (media)	45 % (25 – 67)
Prueba de desmopresina (n/ %))	19/57
Respuesta adecuada a desmopresina (n/%)	19/100 %

vWF:Ag: factor vW inmunològico. vWF: RCo. Actividad de factor de von Willbrand.

Tabla 2. Resultados medición en tercer trimestre

vWF: Ag (media)	123 % (70 -75)
vWF: RCo (media)	123 % (79 -172)
FVIII: C (media)	126 % (70 -189)

106

Análisis retrospectivo de pacientes con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Trombótica Adquirida. Experiencia institucional.

Drouet, V[(1)]; Pavlove, M[(1)]; Lagomarsino, I[(1)]; Pezzola, MV[(1)]; Gonzalez, J[(1)]

[(1)] *Hematología, Hospital Carlos G. Durand. CABA, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) es una enfermedad hematológica poco frecuente clasificada dentro de las microangiopatías trombóticas, diferenciándose por presentar déficit de ADAMTS13 (<10%). El 95% representa a la forma adquirida (PTTa) y el 5% la congénita. Su incidencia es de 2 casos por millón de habitantes, con mortalidad del 90% si no es tratada de forma temprana.

Objetivos: Describir la presentación clínica, factores asociados, respuesta al tratamiento, recaídas y sobrevida de pacientes con diagnóstico de PTTa en un hospital público.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, observacional, de cohorte retrospectivo. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de PTTa por criterios clínicos, laboratorio y/o dosaje de ADAMTS13, ingresados durante enero 2005 a abril del 2024. Se analizó la sobrevida global por método de Kaplan-Meier y el análisis estadístico por IBM SPSS 2023.

Resultados: Se analizaron 21 pacientes con diagnóstico de PTTa (Tabla 1). Dentro de ellos 18 fueron mujeres y 3 hombres, con mediana de edad de 35 años. La media de seguimiento fue de 1 año y 6 meses (rango de 1 mes-7 años). En 12 pacientes se identificaron causas secundarias asociadas.

Todos los pacientes mostraron al ingreso anemia y trombocitopenia, con una mediana de hemoglobina de 7,8 g/dL y recuento plaquetario de 15.000/mm3. El dosaje de actividad de ADAMT13 se solicitó en 9 pacientes, con mediana del 5% y títulos de anticuerpos anti-ADAMTS13 positivos.

Los 21 pacientes recibieron tratamiento de primera línea con recambio plasmático (RP) asociado a corticoides (Tabla 2). La mediana de RP fue de 11 sesiones (rango entre 4-48). La media de tiempo en alcanzar respuesta clínica fue de 22,2 (3-58) días; logrando una media de recuento plaquetario de 219.150/mm3 (155.000-378.000/mm3) y normalización de LDH. Dos pacientes no alcanzaron respuesta a pesar del tratamiento inicial, requiriendo tratamiento de segunda línea con rituximab o vincristina. Los pacientes recaídos fueron tres, y se encontraban cursando embarazo (semana 32, 15 y 16 respectivamente). La sobrevida global fue de 90.5%, 2 pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas y sangrado alejados del evento agudo.

Conclusiones: La PTTa es una patología infrecuente con elevada mortalidad. Nuestro estudio mostró la dificultad que existía para estudiar ADAMTS13 en un hospital público y a pesar de ello, todos los pacientes recibieron tratamiento de primera línea alcanzando remisión clínica.

Tabla N° 1. Características generales de pacientes con PTT adquirida al diagnóstico

Variable	N°	Mediana
Datos demográficos		
Edad		35 (20-70)
Sexo		
Masculino	3 (14.2%)	
Femenino	18 (85.7%)	
Datos de laboratorio		
Hemoglobina (g/dL)		7,8 (5,3-11,4)
Esquistocitos		6 (3-15)
Plaquetas (/mm3)		15000 (7300-104000)
LDH (UI/dL)		1363 (470-3810)
Creatinina (mg/dL)		1,13 (0,46-3,3)
Actividad de ADAMTS13 (%)		5% (5-10)
Características clínicas		
Alteraciones neurológicas	18 (85.7%)	
Fiebre	3 (14.2%)	
Sangrados	10 (47.6%)	
Síntomas digestivos	2 (9.5%)	
Enfermedades o condiciones asociadas		
Autoinmunes	7 (33.3%)	
HIV	2 (9.5%)	
Puerperio	2 (9.5%)	
Vacunación	1 (4.7%)	
Condición de egreso		
Vivo	19 (90.5%)	
Obito	2 (9.5%)	

Tabla N° 2. Tratamiento y respuesta de pacientes con PTT adquirida.

Tratamiento de primera línea	
Recambio plasmático	21 (100%)
Corticoterapia a altas dosis	21 (100%)
Respuesta al tratamiento	
Respuesta clínica	21 (100%)
Remisión	19 (90.4%)
Refractario	3 (14.2%)
Exacerbación	2 (9.5%)
Recaídas	
Recaídas	3 (14.2%)
Tratamiento de segunda línea	
Refractario	2 (9.5%)
Vincristina + Rituximab	1 (4.7%)
Vincristina	1 (4.7%)
Exacerbación	2 (9.5%)
Vincristina + Rituximab	1 (4.7%)
Rituximab	1 (4.7%)

Casos Clínicos Destacados
XVI Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis

24	TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA. MÁS ALLÁ DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS.
79	ESTUDIO DEL EFECTO DEL rFVIIA, EX VIVO E IN VITRO, EN EL TRATAMIENTO CON EMICIZUMAB EMPLEANDO EL ENSAYO DE GENERACIÓN DE TROMBINA
91	INHIBIDOR TIPO HEPARINOIDE EN UN PACIENTE CON ADENOCARCINOMA BILIOPANCREÁTICO METASTÁSICO
78	DESAFÍO DIAGNÓSTICO ANTE EL HALLAZGO DE UNA VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO EN EL GEN IKZF5 EN UNA FAMILIA CON TROMBOCITOPENIA

24

Telangiectasia hemorrágica hereditaria. Más allá de las complicaciones hemorrágicas.

Costa, LB[(1)]; Agra, M[(1)]; Rosenhain, M[(1)]; Tumini, F[(2)]; Linares, M[(2)]; Di Egidio, M[(3)]; Lopez, F[(4)]; Wacker, J[(4)]; Celebrin, L[(1)]

[(1)]Hematología, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
[(2)]Terapia intensiva, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
[(3)]Neurologia, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
[(4)]Clinica Medica, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La Telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) constituye un desorden vascular que se presenta con malformaciones arteriovenosas y telangiectasias diseminadas en distintos órganos. Las hemorragias agudas y crónicas llevan a la anemia ferropénica. Cuando el soporte habitual no alcanza debemos recurrir a indicaciones no aprobadas. Se plantea el caso clínico de una paciente cuyo abordaje terapéutico resultó en complicaciones inesperadas.

Presentación del caso: Mujer de 64 años con diagnóstico de THH en 2018. Presenta malformaciones a nivel cerebral, pulmonar, hepáticas, orales, gástricas, colónicas, yeyuno íleon y nasales siendo estas dos últimas las que mayores complicaciones le generan. Evolucionó con anemia de alto requerimiento de glóbulos rojos pese al hierro endovenoso y talidomida y desarrolló reacciones transfusionales severas. En Octubre 2022 inició tratamiento con bevacizumab, en indicación off label, con una respuesta rápida y completa, independizandose de las transfusiones luego de tres dosis. En Mayo 2023 durante la infusión de bevacizumab intercurrió con hemiplejía braquio crural izquierda, cefalea e hipertensión. Tomografía de cerebro descartó sangrado. Progresó con deterioro del sensorio, hipertensión - hipotensión y nuevo foco motor. Ingresó a terapia intensiva. Por la presentación clínica y los estudios por imágenes se interpretó el cuadro como PRES (síndrome de encefalopatía posterior reversible), el cual evolucionó con lenta mejoría ad integrum. A las 72 horas del episodio neurológico desarrolló complicaciones clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas compatibles con enfermedad de Takotsubo. Suspendió el bevacizumab. En Julio 2023 presentó nuevo episodio de hemorragia digestiva que requirió internación en terapia. Esto motivó el inicio de octreotide, también off label, alcanzando a la fecha respuesta parcial con independencia transfusional y de internación, recibiendo aplicaciones mensuales del mismo, más soporte con tranexámico y hierro endovenoso.

Discusión: Las dificultades que plantea la THH cuando el sangrado crónico supera las posibilidades de soporte con transfusiones y hierro son un desafío terapéutico que conduce a iniciar tratamientos, que si bien tienen el aval de reportes a nivel mundial con buena eficacia, son de uso off label. Es importante considerar los posibles efectos secundarios, como en este caso, siendo el único reporte en la literatura que presenta dos complicaciones simultáneas relacionadas con el bevacizumab. Esta concomitancia no está descripta. Existen otras opciones terapéuticas no aprobadas y en investigación no exentas de complicaciones similares.

79

Estudio del efecto del rFVIIa, ex vivo e in vitro, en el tratamiento con Emicizumab empleando el ensayo de generación de trombina

Herrera, MdL[(1)]; Pons, S[(1)]; Sueldo, E[(2)]; Sciucatti, G[(2)]; Hepner, M[(2)]; Scazziota, A[(1)]

[(1)]Universidad de Buenos Aires .Facultad de Farmacia y Bioquímica .INFIBIOC, Laboratorio de Hemostasia, Dpto. Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas José de San Martín. CABA, Argentina.
[(2)]Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología y Oncología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Los procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con Emicizumab implican un desafío hemostático, ya que requieren además, la utilización de agentes bypass,como el rFVIIa. Dado que las pruebas de coagulación convencionales son insuficientes para evaluar el efecto concomitante de ambas drogas, el ensayo de generación de trombina (EGT) podría ser una alternativa para valorar el potencial hemostático alcanzado.

Objetivo: Evaluar la generación de trombina en muestras ex vivo e in vitro de un paciente con hemofilia A severa con inhibidor (PcHASi) tratado con Emicizumab y rFVIIa.

Materiales y métodos: En muestras de plasma pobre en plaquetas (PPP) de un paciente (1.3 años), en profilaxis con Emicizumab (2,9 mg/kg/bisemanal), obtenidas de un estudio prequirúrgico, se determinaron: FVIII , Titulación de inhibidor aFVIII (Método Bethesda con FVIII cromogénico bovino, Chromogenix), Concentración plasmática de Emicizumab (coagulométrico en una etapa modificado). EGT (Método CAT, Thrombinoscope BV, activador FT 1 pM y fosfolípidos 4 µM), fue realizado en muestras "ex vivo" de PRP y PPP, pre y pos infusión de 90 µg/kg de rFVIIa. En muestras pre infusión, se adicionaron in vitro concentraciones crecientes de rFVIIa. Control: PPP de PcHASi sin Emicizumab. Parámetros de EGT evaluados: tiempo de latencia (LT), tiempo al pico (ttP), potencial endógeno de trombina (ETP), pico de trombina (Pico).

Resultados: Laconcentración plasmática de Emicizumab fue 61 µg/mL y la titulación del inhibidor aFVIII: 1.5 UB/mL. Las Tablas 1 y 2 muestran los resultados del efecto ex vivo e in vitro del rFVIIa en PPP y en PRP. Los valores obtenidos en las muestras de PPP pre infusión rFVIIa, fueron similares a los controles PcHASi; mientras que pos rFVIIa ex vivo o in vitro, se produjeron cambios en los parámetros debidos sólo al rFVIIa que fueron dosis dependiente, sin alcanzar los valores del EGT del PPP Normal. Sin embargo en las muestras de PRP pre y pos rFVIIa, alcanzaron valores normales de LT y ETP tanto ex vivo como in vitro.

Conclusión: En las condiciones del EGT utilizadas, el uso del PPP no demostró el efecto combinado de emicizumab y rFVIIa sobre la GT. Sin embargo el PRP permitió obtener mejores resultados de GT en muestras con emicizumab y rFVIIa debido a la contribución plaquetaria tanto de fosfolípidos como de factores necesarios para que el Emicizumab exprese su actividad procoagulante. El uso del EGT en forma experimental permitiría una mejor comprensión de los mecanismos fisiológicos involucrados en el uso combinado de estas drogas.

Parámetros de EGT	Muestras de PPP *ex vivo*		Muestras de PPP *in vitro*			PPP PcHASi (n: 18)	PPP NORMAL (n: 20)
	Pre	POS infusión 90 µg/Kg	rFVIIa 60 µg/Kg	rFVIIa 90 µg/Kg	rFVIIa 120 µg/Kg		
LT (min)	9,67	3,83	3,22	3	2,78	7.0±1,0	6.0 ± 2.0
ETP (nM•min)	336,58	478,94	411,07	514,67	610,11	373±142	1350 ± 400
Pico (nM)	17,98	39,23	35,53	47,08	55,12	28±15	217 ± 67
ttP (min)	19,11	11,5	11,22	10,56	10,44	18±30	9.0 ± 2.0

Tabla 1: Resultados del efecto *ex vivo* e *in vitro* del rFVIIa sobre los parámetros de EGT en muestras de PPP de PcHASi con Emicizumab

Parámetros de EGT	Muestras de PRP *ex vivo*		Muestras de PRP *in vitro*			PRP NORMAL
	PRE infusión	POS infusión 90µg/Kg	rFVIIa 90µg/Kg	rFVIIa 180µg/Kg	rFVIIa 270µg/Kg	
LT (min)	5,67	3,33	3,67	3,25	3,25	3.94±0,95
ETP (nM• min)	708,91	979,83	981,2	1100,05	1129,45	1600±740
Pico (nM)	31,26	45,4	96,09	140,43	148,35	337±170
ttP (min)	28,78	13,33	10,58	8,33	7,83	6,41±1,51

Tabla 2: Resultados del efecto *ex vivo* e *in vitro* del rFVIIa sobre los parámetros de EGT en muestras de PRP de PcHASi con Emicizumab

91

Inhibidor tipo heparinoide en un paciente con adenocarcinoma biliopancreático metastásico

Aguirre, S[(1)]; Monserrat, V[(1)]; Pons, S[(1)]; Raimondi, R[(1)]

[(1)]Laboratorio de Hemostasia, Hospital de Clínicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: Los inhibidores tipo heparinoide se han descripto fundamentalmente en procesos oncohematológicos malignos y otras neoplasias. La mayoría de estas sustancias son glicosaminoglicanoscon estructura y características bioquímicas similares a la heparina, queratina y condroitín sulfato. En este trabajo reportamos la presencia y caracterización de un inhibidor tipo heparinoide en un paciente con un tumor biliopancreático metastásico.

Presentación del caso: Paciente varón de 45 años con antecedentes de enolismo y tabaquismo (66 pack-years) que fue hospitalizado por presentar síndrome de impregnación e impotencia funcional del brazo izquierdo. La TAC de tórax reveló múltiples adenopatías, sospechándose un proceso linfoproliferativo. Los estudios de médula ósea y biopsia ganglionar mostraron células compatibles con infiltración por tumor sólido. El laboratorio de ingreso mostró trombocitopenia y anemia severa con requerimiento transfusional. El paciente no presentaba clínica de sangrado. Los parámetros de hemostasia al ingreso fueron: tiempo de protrombina ligeramente alterado, tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) prolongado que no corrigió con plasma normal, tiempo de trombina prolongado; los resultados de fibrinógeno, tiempo de reptilasa y dosaje de factores fueron normales. Si bien no estaba indicada la aplicación de heparina, el dosaje de la actividad anti-FXa fue 0.30 U/mL, sugiriendo la presencia de un efecto inhibitorio tipo heparinoide. Se realizó la neutralización con sulfato de protamina in-vitro y una prueba de digestión con heparinasa (tablas 1 y 2). El paciente falleció luego de 15 días en cuidados paliativos. La autopsia reveló un adenocarcinoma biliopancreático ductal poco diferenciado con múltiples embolias angiolinfáticas, extenso compromiso ganglionar y metástasis.

Discusión: Se presenta un paciente con un adenocarcinoma biliopancreático ductal poco diferenciado que desarrolló un inhibidor tipo heparinoide. Para su caracterización in-vitro se realizaron dos ensayos. En el ensayo con sulfato de protamina se evidenció resistencia a la neutralización tal como ocurre con el heparán sulfato. En la digestión con heparinasa las pruebas normalizaron parcialmente. Poco se conoce acerca del origen de estos glicosaminoglicanos, se propone que son sintetizados por las células tumorales, o liberados por enzimas que degradan el glicocálix. En el adenocarcinoma ductal de páncreas se ha observado sobreexpresión y niveles séricos aumentados de Syndecan-1 (CD138), un proteoglicano clave en la proliferación e invasión tumoral. Este podría ser el responsable de las alteraciones de coagulación en nuestro paciente. En nuestro conocimiento es el primer caso reportado en este tipo de cáncer. Más estudios son necesarios para dilucidar la naturaleza de los inhibidores heparinoides en las neoplasias malignas.

Tabla 1. Neutralización con sulfato de protamina in-vitro.

Concentración sulfato de protamina (UAH/mL)	Tiempo de trombina (seg)	
	Pool de plasma normal heparinizado	Plasma del paciente
0.00	>300.0	>300.0
0.45	25.5	153.1
0.60	26.1	119.8
2.50	23.1	32.1
4.50	23.5	26.4

Tabla 2. Digestión con heparinasa.

	Pre	Post	Intervalo de referencia
Tiempo de trombina	>240	33	24-28 seg
APTT	115	54	30-43 seg
Actividad anti-Xa	0.44	<0.10	<0.10 U/mL

78

Desafío diagnóstico ante el hallazgo de una variante de significado incierto en el gen IKZF5 en una familia con trombocitopenia

Kamiya, LJ[(1)]; Ganiewich, D[(2, 3)]; Marta, R[(4)]; De Luca, G[(1)]; Lev, P[(1)]; Cellucci, A[(1)]; D'Aloi, K[(5)]; Hernandez, M[(6)]; Llera, A[(2, 3)]; Freson, K[(7)]; Heller, P[(1)]; Glembotsky, A[(1)]

[(1)]Hematología investigacion, IDIM Alfredo Lanar. CABA, Argentina.
[(2)]Laboratorio de Terapia molecular y celular, Fundación Instituto Leloir. Buenos Aires, Argentina.
[(3)]nstituto de Investigaciones en Medicina Traslacional, Universidad Austral. Buenos Aires, Argentina.
[(4)]Hematología Investigación, IDIM Alfredo Lanar. Caba, Buenos Aires.
[(5)]Hematología oncologica, Hospital Pedro de Elizalde. CABA, Argentina.
[(6)]Hematologia, Interzonal José Penna. Bahia Blanca, Argentina.
[(7)]Department of Cardiovascular Sciences, Center for Molecular and Vascular Biology, University of Leuven. KU Leuven, Belgica.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Las trombocitopenias hereditarias (TH) son trastornos heterogéneos poco frecuentes causados por más de 50 genes que afectan la producción y/o función de las plaquetas. Recientemente se describió un desorden causado por variantes heterocigotas en IKZF5, factor de transcripción perteneciente a la familia Ikaros.

En este trabajo, describimos la caracterización clínica, fenotipificación plaquetaria y genotipificación de una familia con trombocitopeniay una variante novel en IKZF5.

El probando (P1) es una paciente de 14 años que presentó moderada trombocitopenia, con plaquetas de tamaño normal y sangrado desde los 3 meses. Se diagnosticó inicialmente como PTI, y fue tratada con corticoides e IVIG, logrando respuesta parcial y luego, con TPO miméticos con respuesta completa. Otros 5 familiares presentan trombocitopenia de herencia autosómica dominante, asociada a función plaquetaria alterada y deficiencia de gránulos alfa. (Tabla 1).

La secuenciación exómica completa (WES) reveló una variante novel en el gen IKZF5c.265T>G, p.Tyr89Asp, que afecta un residuo conservado en el dominio de unión al ADN. Se describió en la literatura otra familia con trombocitopenia y una sustitución missense en la misma posición (p.Tyr89Cys), que permitió aplicar la etiqueta PM5 según las reglas de patogenicidad ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). Al evaluar la segregación (PP1), la variante se encontró en 4 de los 5 familiares afectados (P2 a P5, 1 portador obligado no estudiado) y en 3 no afectados, sugiriendo penetrancia incompleta. La variante fue clasificada como Variante de significado incierto (VUS) (PM5-PM2_supp, PP1).

Para evaluar su patogenicidad, se realizó ensayo funcional en línea celular HEK, mostrando moderada disminución de la unión al DNA de la variante respecto al wild type.

En este estudio describimos una variante novel en IKZF5 en una familia con trombocitopenia y defectos en la funcionalidad plaquetaria. Aunque se clasificó como VUS, el fenotipo plaquetario y el comportamiento de la mutante en una línea celular sugieren que la variante podría tener un impacto funcional. Se requieren estudios adicionales para definir si esta variante es causal de enfermedad en esta familia. Este trabajo resalta el desafío clínico al que nos enfrentamos frente al hallazgo de variantes VUS.

El estudio de la trombocitopenia relacionada a IKZF5 favorecerá un mayor entendimiento del rol de IKZF5 en el megacariocito y la plaqueta, contribuyendo a la correcta interpretación de las variantes en este gen, fundamental para el seguimiento y tratamiento personalizado de los pacientes y el asesoramiento genético a su familia.

Tabla 1. Características fenotípicas

Pte	Edad	Sexo	Rto plaq ($x10^9$/L)	VPM (fl)	DPM (µm)	PAC1 RIF (P/N)		P-sel RIF (P/N)		Gránulos δ RIF (P/N)	Gránulos α (%) (>5grán TSP+/plaq)	BAT-ISTH (score)	Mutación
						ADP 10uM	TRAP 20uM	ADP 20uM	TRAP 20uM				
P1	14	F	48	8,8	2,54	0,49	0,79	0,48	0,44	0,39	55	5	IKZF5
P2	18	F	110	8,8	2,56	0,62	0,62	0,71	ND	0,51	57	4	IKZF5
P3	24	F	101	8,3	ND	0,63	0,43	0,72	0,34	0,64	40	5	IKZF5
P4	4	M	64	7,4	ND	0,31	0,13	0,8	0,25	0,66	53	2	IKZF5
P5	51	M	129	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	IKZF5
Ref			150-450	8,9-12,5	2,3-3,1	1	1	1	1	1	94,8-99,7		

SESIÓN POSTERS 1	
PANTALLA A - SANGRADO 1	
3	ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS Y SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO
5	VWD2M-C: UN DIAGNÓSTICO FUGITIVO. ACERCA DE UN CASO.
52	ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND TIPO 2B: REGISTRO DE 27 AÑOS DE UN HOSPITAL PEDIÁTRICO.
69	COMPLICACIONES TROMBÓTICAS Y HEMORRÁGICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN UNA INSTITUCIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD
95	COMPORTAMIENTO DE LABORATORIO NO-CANÓNICO DE UNA VARIANTE MALMÖ/NEW YORK DEL GEN DEL FACTOR VON WILLEBRAND
119	ANGIODISPLASIAS, ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA Y GAMMAPATÍA MONOCLONAL: A PROPÓSITO DE UN CASO
SESIÓN POSTERS 1	
PANTALLA B - SANGRADO 2	
55	ANÁLISIS Y CARACTERIZACIÓN DEL GENOTIPO Y FENOTIPO EN HERMANOS CON HEMOFILIA A NO-SEVERA Y DISCREPANCIAS EN EL ENSAYO DE FVIII:C
64	DISCREPANCIAS EN LOS ENSAYOS DE LABORATORIO EN EL MONITOREO DE PRODUCTOS DE FACTOR VIII/FACTOR IX DE VIDA MEDIA EXTENDIDA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO PEDIÁTRICO
68	ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DEL INHIBIDOR DEL FACTOR IX EN UN CENTRO DE LA ARGENTINA DADA SU ALTA INCIDENCIA
101	VARIANTES EN EL GEN DEL F8: CAUSAS DE DISCREPANCIA ENTRE LOS NIVELES DE FVIII MEDIDOS POR MÉTODO COAGULOMÉTRICO Y CROMOGÉNICO EN PACIENTES CON HEMOFILIA A NO SEVERA
131	DESARROLLO DE INHIBIDOR aFVIII DE ALTA RESPUESTA EN HEMOFILIA A
SESIÓN POSTERS 1	
PANTALLA C - SANGRADO 3	
20	DEFICIT ADQUIRIDO DE FXIII
59	HEMOFILIA A ADQUIRIDA EXPERIENCIA DE UN CENTRO
66	ENSAYO DE PARALELISMO DE FACTORES: IMPLICANCIA DIAGNÓSTICA
71	INHIBIDOR DE FV + INHIBIDOR LÚPICO: PRESENTACIÓN DE UN CASO
86	ANÁLISIS DE DISTINTOS CRITERIOS Y PUNTOS DE CORTE EN LA EVALUACIÓN DE ENSAYOS DE MEZCLA CON PLASMA NORMAL PARA EL TIEMPO DE PROTROMBINA.
117	PARÁMETROS DE LABORATORIO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE UNA SERIE DE CASOS DE HEMOFILIA ADQUIRIDA

SESIÓN POSTERS 1	
PANTALLA D - PLAQUETAS 1	
19	EVALUACIÓN DE LA FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS (IPF) COMO PRONÓSTICO DE RECUPERACIÓN EN EL RECUENTO PLAQUETARIO DE PACIENTES CON DENGUE
22	FRACCIÓN INMADURA DE PLAQUETAS COMO PREDICTOR DE ENGRAFTMENT PLAQUETARIO EN TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS
46	INHIBICIÓN DE LA PRODUCCIÓN AUTÓCRINA DE RANTES COMO MECANISMO CAUSAL DE LA INHIBICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE PROPLAQUETAS Y ALTERACIÓN DEL CITOESQUELETO DE MEGACARIOCITOS INDUCIDA POR ANAGRELIDE
81	TROMBOCITOPENIA FAMILIAR CON PREDISPOSICIÓN A LEUCEMIA (FPD/AML). PRESENTACIÓN DE UN CASO.
85	TROMBOCITOSIS REACTIVA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DENGUE. UNA CONDICIÓN A TENER EN CUENTA.
133	AUSENCIA DE RECUPERACIÓN DE TROMBOCITOPENIA LUEGO DE INFECCIÓN POR DENGUE: POSIBLES CAUSAS Y ABORDAJES TERAPÉUTICOS.
SESIÓN POSTERS 1	
PANTALLA E - PLAQUETAS 2	
13	SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO
31	AGREGACIÓN PLAQUETARIA, UN “GOLD STANDARD” DESAFIANTE. EXPERIENCIA EN NUESTRO PAÍS.
38	EVALUACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD PLAQUETARIA EN UN LABORATORIO DE REFERENCIA EN HEMOSTASIA DE LA PROVINCIA DE CORRIENTES
67	SÍNDROME DE POOL DE DEPÓSITO (SPD) Y DISMINUCIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR PLAQUETARIO DEL COLÁGENO GPVI, TRANSITORIOS, EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME HEMORRÁGICO.
89	DE LA TEORÍA A LA ACCIÓN. VERIFICACIÓN DE LOS VALORES DE REFERENCIA: PLAQUETAS, VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y PLAQUETAS RETICULADAS.
111	PLAQUETAS RETICULADAS, VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y PLAQUETAS: SU COMPORTAMIENTO EN SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.
SESIÓN POSTERS 1	
PANTALLA F - TROMBOSIS 1	
27	MONITOREO DE LA RELACIÓN INTERNACIONAL NORMALIZADA A TRAVÉS DE UN DISPOSITIVO PORTÁTIL EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO
35	UTILIDAD DE LOS SCORES aGAPPS Y aPL-S PARCIAL EN PACIENTES CON SAFL EN LA RECURRENCIA DE TROMBOSIS
57	PERFIL TRIPLE POSITIVO COMO FACTOR DE RIESGO TROMBÓTICO EN SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO
123	PERFORMANCE DE DIFERENTES COMBINACIONES DE REACTIVOS DE APTT SENSIBLES E INSENSIBLES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANTICOAGULANTE LÚPICO
108	ESTUDIO DE LA TRIPLE POSITIVIDAD EN LAS PRUEBAS DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDICOS EN PACIENTES AMBULATORIOS
130	COMPORTAMIENTO DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS A LO LARGO DEL TIEMPO, EN PACIENTES CON SAF

SESIÓN POSTERS 1	
PANTALLA G - TROMBOSIS 2	
33	¿CÓMO CONTAMOS LAS PLAQUETAS? EXPERIENCIA DE UNA ENCUESTA REALIZADA EN NUESTRO PAÍS.
47	FACTOR V LEIDEN COMO CAUSA DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA: PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO PEDIÁTRICO Y SU LINAJE.
56	ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)
103	EVALUACIÓN DEL TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO (TTR) Y SU ASOCIACIÓN CON COMPLICACIONES EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR TRATADOS CON DICUMARÍNICOS.
121	ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE ESTUDIOS GENÉTICOS DE TROMBOFILIA HEREDITARIA EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO
112	DISFIBRINOGENEMIA COMO HALLAZGO EN CONTEXTO DE PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS PULMONAR
SESIÓN POSTERS 1	
PANTALLA H - TROMBOSIS 3	
7	ESTUDIO PARA CREACIÓN DE COMITÉ DE TROMBOPROFILAXIS EN UNA INSTITUCIÓN DEL INTERIOR DEL URUGUAY.
15	INCIDENCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS AGUDOS DURANTE EL POST-OPERATORIO DE CESÁREA.
23	TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN UN CONSULTORIO DE HEMATOLOGIA
30	TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTE JOVEN: ¿ES DIFERENTE?
51	RECURRENCIA TROMBÓTICA EN UNA COHORTE PEDIÁTRICA CON TROMBOEMBOLISMO VENOSO.
90	TROMBOSIS VALVULAR PROTÉSICA: ¿TENEMOS UNA SOLA TERAPÉUTICA?
SESIÓN POSTERS 2	
PANTALLA A - SANGRADO 4	
50	DEFICIENCIA DE FACTOR VII HEREDITARIO EN UNA POBLACIÓN HOSPITALIARIA
58	¿LAS PRUEBAS DE SOLUBILIDAD AGREGAN VALOR AL DIAGNÓSTICO DE LAS ALTERACIONES DEL FACTOR XIII (FXIII)?
61	EL LABORATORIO DE HEMOSTASIA EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE FACTOR XIII (FXIII)
65	DEFICIENCIA HEREDITARIA DE FACTOR X: REPORTE FAMILIAR
104	HALLAZGO INCIDENTAL DE DEFICIENCIA DE FACTOR XII EN UNA MUJER EMBARAZADA
110	ACTIVIDAD DE FACTOR VII NO DOSABLE EN UNA PACIENTE SIN SANGRADO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

SESIÓN POSTERS 2	
PANTALLA B - SANGRADO 5	
6	HEMORRAGIA INTRACEREBRAL EN ADOLESCENTE CON DEFICIT DE FACTOR V TRATADO CON FACTOR VIIr
10	ALTERACIÓN DE LA HEMOSTASIA EN PACIENTES AMBULATORIOS INFECTADOS CON VIRUS DE DENGUE
28	PREDICTORES DE TRANSFUSIÓN EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON DENGUE EN LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
49	EVALUACIÓN DE LOS VALORES DE TIEMPO DE PROTROMBINA (TP) Y TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA (APTT) EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DENGUE
109	IMPORTANCIA DE LA SOSPECHA DE LA PROLONGACIÓN AISLADA DEL TTPA: PRESENTACIÓN DE UN CASO
129	ALTERACIONES DEL LABORATORIO DE HEMOSTASIA EN PACIENTES CON DENGUE. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.
SESIÓN POSTERS 2	
PANTALLA C - SANGRADO 6	
37	EVALUANDO LA COAGULACIÓN EN UN LABORATORIO DE FISICA EXPERIMENTAL
53	COAGULACIÓN Y NITROXILO, UN TANGO QUE SE BAILA LENTO.
80	ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA A INTOXICACIÓN AGUDA CON ÉXTASIS: REPORTE DE UN CASO EN UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD
82	ANÁLISIS DE TASAS DE RECHAZO PRE Y POST MEDIDA CORRECTIVA EN LA SECCIÓN DE HEMOSTASIA EN UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD.
115	ETAPA PREANALÍTICA EN LABORATORIOS DE HEMOSTASIA: ESTADO DE SITUACIÓN
128	EFECTO DEL MONTELUKAST EN LOS ENSAYOS DE COAGULACIÓN DE UN PACIENTE DE 2 AÑOS
SESIÓN POSTERS 2	
PANTALLA D - PLAQUETAS 3	
26	PAPEL DEL PORCENTAJE DE FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS COMO MARCADOR DE LA PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN POR DENGUE
60	INFECCIÓN POR DENGUE EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE
87	PLAQUETOPENIA SECUNDARIA A FIEBRE POR CHIKUNGUNYA EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE (PTI).
97	PTI EN EMBARAZO
98	EVALUACIÓN DE LA FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS (IPF) EN PACIENTES CON DENGUE Y TROMBOCITOPENIA
118	ABORDAJE DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE EN UN HOSPITAL PUBLICO: NUESTRA EXPERIENCIA.

SESIÓN POSTERS 2	
PANTALLA E - TROMBOSIS 4	
62	EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DOAC EN EL MANEJO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASOCIADO A CÁNCER
70	FRECUENCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE RECIBIERON ASPARAGINASA EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE ALTA COMPLEJIDAD.
88	LMWH, APIXABÁN Y RIVAROXABÁN MEDIDOS POR ANTI XA: UN SOLO ENSAYO, DISTINTOS COMPORTAMIENTOS.
93	ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE RESULTADOS DISCORDANTES ENTRE LOS PARES APTT Y ANTI-XA EN EL MONITOREO DE LA ANTICOAGULACIÓN CON HEPARINA NO FRACCIONADA.
99	EXPERIENCIA DEL USO DE DOACS EN PACIENTES AÑOSOS
100	TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)EN PACIENTE DE ENTRE 18 A 55 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) ATRIBUIDA A L-ASPARAGINASA, EXPERIENCIA DE UN UNICO CENTRO
SESIÓN POSTERS 2	
PANTALLA F - TROMBOSIS 5	
8	RESULTADOS DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE SEGUIDO DE DESCOMPRESIÓN QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE PAGET-SCHROETTER
9	TROMOSIS VENOSA EN SITIO INUSUAL: SINDROME DE PAGET – SCHROETTER.
107	TROMBOSIS EN SITIOS INUSUALES: NUESTRA EXPERIENCIA INSTITUCIONAL
116	TROMBOSIS EN SITIOS INUSUALES EN PACIENTES DEL HOSPITAL ANGEL C. PADILLA DE TUCUMÁN. SERIE DE CASOS.
132	TROMBOSIS DE LA VENA ESPERMÁTICA: DESCRIPCIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.
134	TROMBOSIS VENOSA MESENTÉRICA EN CONTEXTO DE COLITIS DERECHA POST VIDEOCOONOSCOPIA
SESIÓN POSTERS 2	
PANTALLA G - TROMBOSIS 6	
11	SÍNDROME DE MAY-THURNER, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO: A PROPÓSITO DE UN CASO
48	TERAPIA DE REPERFUSIÓN HEMODINÁMICA EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO DE PULMÓN DE RIESGO INTERMEDIO, LUEGO DE EVALUACIÓN POR PERT
77	PROTOCOLO APLICADO AL MANEJO ANTICOAGULANTE Y ANTIAGREGANTE DE STENT VENOSO EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES DEL EJE ILIACO FEMORAL. RESULTADOS DE NUESTRA INSTITUCIÓN.
92	MANEJO DE ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON SOPORTE DE OXIGENACIÓN DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO): EXPERIENCIA EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA (UTI) DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES
113	OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA Y EVENTOS HEMORRÁGICOS Y TROMBÓTICOS: PREVALENCIA E IMPACTO PRONÓSTICO
124	EXPERIENCIA INSTITUCIONAL EN LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ASOCIADA A SÍNDROME DE MAY-THURNER

SESIÓN POSTERS 2	
PANTALLA H - TROMBOSIS 7	
2	DETECCIÓN DE JAK2 EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSAS ESPLACNICAS SIN ALTERACIÓN HEMATOLÓGICA
36	¿MAT, QUE HAGO? ¿COMO LAS DISTINGO? A PROPOSITO DE UN CASO.
73	MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS (MAT): CUADRO CLÍNICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN EN UN ÚNICO CENTRO DE ALTA COMPLEJIDAD DE LA PCIA. DE BS. AS.
94	LA INDICACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO EN EL ADULTO ¿ES LO SUFICIENTEMENTE CLARA A LA HORA DE LA TOMA DE DECISIÓN?
96	PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICO TROMBÓTICO: DIAGNÓSTICO PRECOZ, RÁPIDO ACCESO A ADAMTS-13 E INICIO INMEDIATO DE RITUXIMAB. REPORTE DE CASO.
122	HEMORRAGIA POR DISFUNCIÓN PLAQUETARIA EN LMC CON DASATINIB EN EL POSTPARTO INMEDIATO.

03

Enfermedades mieloproliferativas y Síndrome de Von Willebrand adquirido

Asame, C[(1)]; Peretz, F[(2)]; Monte, L[(2)]

[(1)]Hemostasia, Clinica Dr Roberto Raña. Neuquen, AR.
[(2)]Hematologia, Clinica Dr Roberto Raña. Neuquen, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

El Síndrome de Von Willebrand adquirido(SvWa), es un trastorno hemorrágico poco común similar a su contrapartida hereditaria. Su verdadera incidencia está subestimada.

El SvWa se debe a:

- Anticuerpos anti Factor von Willebrand(FvW).
- Alta fuerza de cizallamiento.
- Proteólisis enzimática asociada a enfermedades mieloproliferativas.
- Secuestro del FvW por células malignas, atípicas o plaquetas como en la trombocitemia esencial (TE).

Cuando se produce eliminación preferencial de los multímeros de alto peso molecular (HMW) da un fenotipo similar al tipo 2A o 2B; (FvW:Actividad/FvW:Ag<0,7).

La reducción del recuento plaquetario (RP)conduce a la reaparición de los HMW, disminuyendo la tendencia hemorrágica. El tratamiento de la SvWa tiene como objetivo controlar hemorragias agudas, prevenir hemorragias de alto riesgo y obtener remisión a largo plazo.

Se presentan 2 casos clínicos de SvWa relacionados a recuentos plaquetarios elevados.

Paciente 1: Mujer de 46 años, derivada por trombocitosis. Histerectomía total por hipermenorrea, anemia que no respondió al tratamiento con hierro. Se realiza laboratorio dando compatible con mielofibrosis primaria y SvWa. Inicia tratamiento con hidroxiurea y realiza laboratorio control.(Tabla)

Paciente 2: Mujer de 56 años, derivada por trombocitosis con inversión de formula. Menopausia de 6 años de evolución, melena ocasional, hipertensa, hipotiroidea. Se realiza laboratorio dando compatible con TE más SvWa. Inicia tratamiento con hidroxiurea y realiza laboratorio control.

(Tabla:FvW:GPIbM:Actividad de FvW, afinidad de la GPIb plaquetaria mutada con ganancia de función; FvW:Ag:Antígeno del FvW; FVIII:Actividad del Factor VIII; ND:no detectable)

Discusión: Consideramos que el diagnóstico precoz del SvWa y su causa es prioritario para brindar una terapia adecuada, prevenir hemorragias de alto riesgo y conseguir su remisión. Las pacientes descriptas presentaron trastorno hemorrágico leve a moderado previo a su diagnóstico, con RP muy elevado que al reducirse mejoro los parámetros de laboratorio. La intervención oportuna de profesionales hematólogos frente a los primeros síntomas, podría haber evitado múltiples tratamientos fallidos con hierro y las hemorragias que presentaban.

Entonces se sugiere estudiar a aquellos pacientes con patologías asociadas a este síndrome,

en el momento de la aparición de sangrado anormal o inexplicable y antes de someterse a procedimientos quirúrgicos o invasivos.

	Paciente 1		Paciente 2	
Estudio	*Inicial*	*Post tratamiento*	*Inicial*	*Post tratamiento*
JAK2-V617F	ND		ND	
BCR/ABL p210-p230-p190	ND		ND	
RP(10^9/L)	1.010.000	391.00	1.208.000	435.000
FvW:GPIbM(%)	46	160	52	195
FvW:Ag(%)	97	114	92	184
FvW:GPIbM/FvW:Ag	0.47	1.4	0.57	1.06
FVIII/FvW:Ag	1.14	1.6	1.2	2.09
FVIII(%)	111	183	110	403
Agregación Plaquetaria	Alterada	Normal	Alterada	Alterada

05

VWD2M-C: Un diagnóstico fugitivo. Acerca de un caso.

Woods, AI[(1)]; Alberto, MF[(1)]; Castera, S[(1)]; Berger, C[(2)]; Lopez, MS[(2)]; Martinuzzo, ME[(2)]; Guerrero, O[(1)]; Blanco, AN[(1)]; Sánchez-Luceros, A[(1, 3)]

[(1)]Departamento de Hemostasia y Trombosis, IIHema, ANM. CABA, Argentina.
[(2)]Laboratorio Central, Bioquímica, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Argentina.
[(3)]Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, IMEX-CONICET-ANM. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

VWD2M-C se caracteriza por disminución de VWF:CB pero niveles normales de VWF y VWF:RCo. Este defecto es causado por variantes genéticas causales de enfermedad (VGCE) en el dominio A3 que afectan la unión VWF-colágeno.

Describimos un varón de 60 años con diagnóstico previo de síndrome metabólico, remitido desde otro centro, con resultados de laboratorio sugestivos de VWD2. ISTH-BAT:5, sin antecedentes familiares de sangrado.

Métodos: Evaluación hemostática: TP, TTPA, FVIII, VWF:Ag, VWF:RCo, VWF:CB1, VWF:CB utilizando colágenos tipo 1 (VWF:CB1) y tipo 3 (VWF:CB3), multímeros de VWF, recuento de plaquetas en sangre entera (RP) y estudios funcionales plaquetarios (lumiagregometría, captación de mepacrina), tiempo de cierre (TC) de PFA-200. Se calcularon los cocientes VWF:RCo/VWF:Ag, VWF:CB1/VWF:Ag, VWF:CB3/VWF:Ag y VWF:GPIbR/VWF:Ag.

El paciente fue estudiado en dos ocasiones para confirmar los hallazgos anormales.

Los dominios VWFA1-A2-A3 se amplificaron por PCR y se secuenciaron (metodología Sanger).

Resultados: VWF:Ag, VWF:RCo y VWF multímeros: normales.

VWF:CB1 y VWF:CB3: disminuídos.

PFA-200 CT: extremadamente prolongado con el cartucho Col/Epi y ligeramente prolongado con el cartucho Col/ADP, y una relación VWF:GPIbR/VWF:Ag anormal.

Lumiagregometría: RIPA normal (dosis altas y bajas), agregación normal con ácido araquidónico y colágeno; ausencia de la segunda onda y liberación de ATP bajo estimulación con ADP y epinefrina. El contenido de gránulos densos de las plaquetas se halló normal, resultado que se confirmó mediante la captación de mepacrina.

Biología molecular: se identificó la VGCE c.5191T>A→p.(Ser1731Thr) en el exón 30 (dominio A3) en heterocigosis.

Los estudios restantes del paciente no revelaron otras anomalías (tabla 1).

Conclusión: l hallazgo de VWF, VWF:RCo y VWF:GPIbR normales pero VWF:CB anormal con ambos colágenos (tipos 1 y 3) despertó la sospecha de VWD2M-C y llevó a la búsqueda de variantes genéticas en el dominio A3 del VWF y el hallazgo de la VGCE p.Ser1731Thr. La misma está descripta asociada con VWD2M-C en personas con sangrado leve o sin síntomas. En nuestro paciente, pareciera ser responsable, además, del PFA-200CT anormal. Sin embargo, no se puede descartar que la alteración de la función plaquetaria con ADP/adrenalina contribuya a la anormalidad del PFA-200CT, particularmente a la TC más prolongada con cartucho PFA-COL/EPI que es un patrón más frecuente en las trombocitopatías, y en fenotipos con mayor sangrado.

Dado que el VWF:RCo mide la interacción VWF-plaquetas, y el VWF:CB la interacción VWF-colágeno, es de suma importancia realizar ambos ensayos para evitar la posible falta de diagnóstico de VWW2M-C en pacientes con VWF:Ag y VWF:RCo normales.

Tabla 1. Resultados fenotípicos del paciente

Estudios de laboratorio (rango normal)	centro derivador	nuestro centro	
	resultados	1° resultados	2° resultados
RP (150-450x10⁹/L)	-	320	311
TC Col/Epi (73-175 sec)	>300	-	-
TC Col/ADP (50-112 sec)	150	-	-
TS (1.5-4.5 min)	-	4.0	-
FVIII (50-150 %)	117	90	110
VWF:Ag (50-150 IU/dL)	86	69	70
VWF:RCo (50-150 IU/dL)	-	55	60
VWF:RCo/VWF:Ag (≥0.7)	-	0.8	0.9
VWF:GPIbR (50-150 IU/dL)	41	-	-
VWF:GPIbR/VWF:Ag (≥0.7)	0.5		
VWF:CB1 (60-130 IU/dL)	-	15	18
VWF:CB1/VWF:Ag (≥0.7)	-	0.22	0.28
VWF:CB3 (60-160 IU/dL)	-	35	42
VWF:CB3/VWF:Ag (≥0.7)	-	0.5	0.6
RIPA 1.2 mg/mL	-	Normal	Normal
RIPA 0.7 mg/mL	-	Ausente	Ausente
VWF perfil multimérico	-	Normal	-

52

Enfermedad de von Willebrand Tipo 2B: Registro de 27 años de un hospital pediátrico

Bianco, MB[(1)]; Hepner, M[(1)]; Cervio, C[(1)]; Chaves, A[(1)]; Pepe, C[(1)]; Annetta, E[(1)]; Sueldo, E[(1)]; Sciuccati, G[(1)]; Frontroth, JP[(1)]

[(1)]Servicio de Hematología y Oncología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan". Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La enfermedad de von Willebrand tipo 2B(EVW2B) se caracteriza por la afinidad incrementada de la molécula de von Willebrand por la glicoproteína IB plaquetaria.Se define por la presencia de agregación plaquetaria frente a dosis bajas de ristocetina(DBR) y/o la detección de una variante molecular en el gen VWF.

Objetivos: Describir los hallazgos moleculares y las características clínicas y de laboratorio de una cohorte pediátrica y sus familiares de primer grado con EVW2B.

Métodos: De junio/1996 a diciembre/2023, se registraron en forma prospectiva datos clínicos, resultados de laboratorio, tratamiento y evolución de pacientes(pt)≤18 años con EVW y se analizaron aquéllos con EVW2B.

Las manifestaciones hemorrágicas se evaluaron con el score ISTH-BAT/2010, recategorizando los pacientes ingresados con anterioridad. Se realizaron ensayos de coagulación,VWF:AgyVWF:RCo, RIPA-DBR(0.5mg/mL) con determinación de la dosis mínima para inducir agregación y ensayos de mezcla para RIPA a fin de descartar EVW tipo plaquetario. Se utilizó secuenciación Sanger para el estudio del exón 28 del gen VWF. Los resultados se expresan como mediana (rango).

Resultados: Se registraron 295pt con EVW,se diagnosticó EVW2B en 41pt de 18 familias no relacionadas: 28 niños, prevalencia:9.5%(IC95%:6,1-12,8), 17(61%) femeninos, edad: 6,7(0,9-17,5)años y 13 familiares. Manifestaciones clínicas de los 28 niños en la primera consulta: hematomas extensos, 18p(64%); epistaxis, 16p(57%) y sangrado uterino anormal, 1p(4%). De los familiares afectados, 11/13 presentaban manifestaciones hemorrágicas.Se detectó trombocitopenia: 7/28 niños: 3p(11%) al diagnóstico, 4p(14%) expuestos a condiciones de estrés. De los niños con trombocitopenia, cinco de ellos requirieron transfusión de glóbulos rojos.Tabla 1: características clínicas y resultados de laboratorio al momento del diagnóstico de acuerdo al genotipo. El estudio molecular se realizó en todos los niños con EVW2B; se identificaron 11 variantes genéticas en el exón 28, encontrándose una correlación genotipo-fenotipo en 92.6% de los casos. De los 28 niños, 17 fueron seguidos en nuestro centro de forma prospectiva durante 8 años (2.7-13.8) y 8/17(47%) requirieron tratamiento con concentrado de FVW en alguna oportunidad.

Conclusiones: La mayoría de los niños con EVW2B de esta cohorte presentó score de sangrado anormal y aquéllos con trombocitopenia, manifestaciones hemorrágicas más severas. La agregación plaquetaria con dosis bajas de ristocetina como ensayo de primera línea y los estudios de mezcla permitieron arribar al diagnóstico de EVW2B en la mayoría de ellos.Sin embargo, los pacientes que no presentaron hiperagregación con ristocetina y/o trombocitopenia basal representaron un desafío particular, resaltando la relevancia del estudio molecular.

Tabla 1. Características clínicas y resultados de laboratorio al momento del diagnóstico, de acuerdo al genotipo.

Variante molecular	ptes/ familias n=41/18	Edad años (rango)	Sexo F (%)	ISTH BAT score (rango)	Rto. plaquetario ($x10^9$/L)	Grupo sanguíneo 0 (%)	RIPA (CMR) mg/ml	VWF:Ag (U/dL) (rango)	VWF:RCo (U/dL) (rango)	VWF:RCo/Ag (razón) (rango)	FVIII:C (U/dL) (rango)
p.Met1304Val	16/5	10,8 (2,1-38,6)	11 (73%)	1 (0-5)	198 (144-315)	11 (68%)	0,25 (0,2-03)	52 (20-120)	51 (<1-108)	0,9 (0,05-1,1)	60 (26-123)
p.Cys1272Gly* p.Cys1272Trp* p.Cys1458Tyr * p.Cys1458Ser *	6/4	6,5 (4,4-38,2)	3 (50%)	5,5 (4-8)	222 (163-274)	3 (50%)	NH	27,5 (21-66)	<1	0,04 (0,02-0,05)	23,5 (21-50)
p.Arg1306Trp	5/2	10,99 (5,06-32,6)	2 (40%)	4 (3-8)	187 (163-265)	5 (100%)	0,25 (0,2-0,45)	27 (22-37)	12 (8-26)	0,5 (0,3-0,8)	48 (28-72)
p.Arg1341Gln	3/1	18,1 (11,28-32,09)	2 (66%)	5 (2-5)	211 (126-217)	2 (66%)	0,3 (0,2-0,3)	43 (39-84)	27 (12-34)	0,3 (0,3-0,8)	- 68/85
p.Arg1308Cys + p.Ser1486Leu	2/1	(10,4/30,82)	1 (50%)	(6/10)	- (161-196)	2 (100%)	- (0,2-0,4)	- (23-30)	<1	- (0,03-0,04)	- 34/45
p.Ser1310Phe	2/1	- (5,15/9,67)	1 (50%)	(5/16)	- (20-29)	0	- (0,5-0,5)	- (71-81)	- 19/22	- (0,2-0,3)	- 120-155
p.Pro1266Leu	2/1	- (3,8/30,48)	0	(5/7)	- (196-331)	2 (100%)	- (0,35-0,4)	- (57-61)	- 29/62	- (0,5-1)	- 91/98
p.Val1316Met	1/1	9,11	1 (100%)	5	22	0	0,2	82	70	0,9	56
Exón 28 sin variantes	4/2	20,7 (0,9-49,72)	4 (100%)	2 (2-4)	230 (168-334)	4 (100%)	0,45 (0,3-0,5)	66,5 (52-103)	65,5 (47-103)	1 (0,9-1,1)	86 (75-130)

NH:no hiperagregacion; BAT: Bleeding asessment tool; RIPA: Agregación inducida por ristocetina; VWF:Ag factor von Willebrand; VWF:RCo: Actividad de Cofactor de ristocetina CMR: Concentracion minima de ristocetina necesaria para inducir agregación plaquetaria

69

Complicaciones trombóticas y hemorrágicas en pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda durante el tratamiento de inducción en una institución de alta complejidad

Santas, M[(1)]; Petrucci, A[(1)]; Guigovaz, M[(1)]; Mahon Lespki, M[(1)]; Diaz, E[(1)]; Navickas, A[(1)]; Romero, AL[(1)]; Tosin, MF[(1)]; Marti, A[(1)]

[(1)]Servicio de Hematología, Hospital El Cruce. Florencio Varela, Buenos Aires.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

INTRODUCCIÓN:
La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una neoplasia hematológica con una sobrevida del 90% superando el primer mes de tratamiento. La tasa de mortalidad es de 25% dentro del primer mes, siendo la hemorragia del sistema nervioso central (SNC) la principal causa.
El 80-90% de los pacientes presentan complicaciones hemorrágicas, principalmente: mucocutánea, intracraneal y alveolar.
El 20% presentan complicaciones trombóticas como trombosis venosa profunda (TVP), asociada a catéteres, e intracraneales.

OBJETIVO:
Describir frecuencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas en pacientes con diagnóstico de LPA durante el tratamiento de inducción en una institución de alta complejidad.

MATERIAL Y MÉTODOS:
Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de LPA en el período entre Julio de 2015 y Abril de 2024 que realizaron quimioterapia de inducción según protocolo PETHEMA LPA 2012.
Se analizaron alteraciones en el recuento plaquetario y en el coagulograma al ingreso, así como requerimiento transfusional según protocolo PETHEMA LPA 2012. Se documentaron complicaciones trombóticas y hemorrágicas, y causas de muerte.
Los resultados se presentan como mediana (Md) y rango (R) para variables numéricas, y porcentaje en las variables categóricas.

RESULTADOS:
Se evaluaron 17 pacientes, relación hombre mujer 1,12 (n=9/8), Md edad 28 años (R 15-61). 3 (18%) pacientes fueron estratificados como de bajo riesgo, y 14 (82%) como de alto riesgo según los criterios del PETHEMA LPA 2017.
La Md de plaquetas al ingreso fue de 20000/mm3 (R 5000-43000), la Md de CP 67% (R 55-100), la Md de Aptt de 28 s (R 14-40), y la Md de Fibrinógeno 268 mg/dl (R 120-460). Al ingreso el 100% recibió transfusiones plaquetarias y el 23% (n=4/17) crioprecipitados. El 53% (n=9/17) requirió crioprecipitados posteriormente.
El 76% (n=13/17) presentó sangrados: mucocutáneos 47% (n=8/17), retinianos 35% (n=6/17), del SNC 17% (n=3/17), digestivos 11% (n=2/17), y alveolares 11% (n=2/17).
El 29% (n=5/17) presentó trombosis: ACV isquémico 11% (n=2/17), 11% isquemia distal de extremidades (n=2/17) y uno de ellos presentó trombosis asociada a catéter, 5% TVP (n=1/17).
La mortalidad fue del 11% (n=2/17): hemorragia alveolar y SNC, al día +37 y +17 respectivamente.

CONCLUSIONES:
La frecuencia de complicaciones hemorrágicas y trombóticas coincide con la reportada en la literatura. El sangrado mayor fue la principal causa de muerte. Deben considerarse las trombosis como complicaciones en LPA. Es importante realizar controles diarios de laboratorio ya que pacientes sin criterios transfusionales al ingreso luego pueden requerir soporte.

95

Comportamiento de laboratorio no-canónico de una variante Malmö/New York del gen del factor von Willebrand

Frontroth, JP[(1)]; Chaves, A[(1)]; Pepe, C[(1)]; Hepner, M[(1)]; Cervio, C[(1)]; Bianco, MB[(1)]; Annetta, E[(1)]; Sueldo, E[(1)]; Sciuccati, G[(1)]

[(1)]Servicio de Hematología y Oncología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan". Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
La variante Malmö/New York del gen del factor von Willebrand (VWF) se incluye dentro de la clasificación actual de enfermedad de von Willebrand (EVW)-2B. Es conocida por presentar hiperagregación a bajas dosis de ristocetina (BDR) y, contrariamente a la presentación fenotípica habitual de EVW-2B, no presenta trombocitopenia, discrepancia entre VWF:Ag/VWF:RCo, ni ausencia de multímeros de alto peso molecular. Esta variante molecular se encuentra en el exón 28 del gen VWF (c. 3797c>T/p.Pro1266Leu).

Objetivos:
Presentar el comportamiento de laboratorio no canónico en un paciente con variante Malmö/New York del gen de VWF.

Métodos:
Se describe un niño de 9 años, segundo hijo de una pareja no consanguínea con ISTH BAT= 4, que motivó el estudio de hemostasia. Como antecedente familiar, padre con ISTH BAT Score 4 sin diagnóstico de coagulopatía hemorrágica .
Se realizó hemograma con recuento plaquetario y examen del frotis de sangre periférica, TP, TTPa, TT, VIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo, RIPA a diferentes dosis de ristocetina y ensayos de mezcla para RIPA.
El exón 28 de VWF se estudió por secuenciación Sanger.

Resultados:
Se diagnosticó EVW-2B con trombocitopenia (70-119x109L-1) con diámetro plaquetario normal (3.49µm), 33.6% macroplaquetas y 2.4% plaquetas gigantes. VWF:Ag:49%, VWF:RCo:40%, grupo sanguíneo O. No se detectó la presencia de hiperagregación a BDR ni en las pruebas de mezcla para RIPA. El incremento gradual de la concentración de ristocetina sólo mostró agregación a concentraciones mayores a 0.70mg/ml.
El análisis del exón 28 del gen VWF mostró dos variantes: c.3797C>T/p.Pro1266Leu y c.3835 G>A/p.Val1279Ile.

Conclusiones:
El paciente descrito presenta trombocitopenia y ausencia de hiperagregación a BDR, contrariamente a lo reportado en la bibliografía para la variante p.Pro1266Leu que se caracteriza por hiperagregación a BDR, recuento plaquetario normal e falta de discrepancia entre VWF:Ag/VWF:RCo. Este fenómeno podría explicarse por la presencia de la variante Val1279Ile, pudiendo: enmascarar la capacidad de provocar hiperagregación a BDR generada por la variante Pro1266Leu o compensar la disrupción de la zona autoinhibitoria del sitio A1 del VWF, presentando un comportamiento de laboratorio no canónico.

119

Angiodisplasias, enfermedad de von Willebrand adquirida y gammapatía monoclonal: A propósito de un caso

Blanco, SA[(1)]; Ibañez Polares, S[(1)]; Engelberger, I[(1)]; Valda Duarte, E[(1)]; Blanco, A[(1)]; Alberto, MF[(1)]; Sánchez Luceros, A[(1)]

[(1)]Hemostasia y Trombosis, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
La enfermedad de von Willebrand es el trastorno hemorrágico más frecuente, de etiología congénita o adquirida, siendo esta última una entidad poco usual y, a menudo, asociado a enfermedades oncohematológicas.
Ocasionalmente, se ha observado asociación entre la afectación del factor de von Willebrand (VWF) y la presencia de angiodisplasias.

Caso clínico
Paciente femenina de 73 años con antecedentes de gammapatía monoclonal de significado
incierto (MGUS) IgG Lambda (0.5 gr/dL) y anemia ferropénica secundaria a sangrado gastrointestinal asociado a angiodisplasias de 4 años de evolución, con requerimiento transfusional de glóbulos rojos e internaciones reiteradas.
Consulta en nuestra institución donde se realizó laboratorio: recuento de
plaquetas 573.000/L (VR: 150.000-450.000/L); TP 77 % (VR: 70-120 %); TTPA 56seg (VR:
37-48 seg)(corrige con normal) ; TT 1,01 (VR: <1,20); FVIII 30 UI/dL (VR: 50-150 %);
VWF:Ag 16 UI/dL (VR: 50-150 %); VWF:RCo no detectable (VR: 50-150 %) (corrige con
normal); tiempo de lisis de euglobulinas 50 min (VR: 90-240 min); reacción de liberación de
ATP globalmente disminuida; agregación plaquetaria primaria con ristocetina a dosis altas,
disminuida.
Los resultados de laboratorio mostraron niveles no detectables de actividad de VWF, medido como VWF:RCo, disminución de la concentración de VWF y también de FVIII. Se interpretó cuadro como hemorragia digestiva asociada a angiodisplasias en contexto de síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS) secundario a MGUS. Se decide iniciar profilaxis con concentrado de FVIII + VWF (Haemate-P®).

Discusión:
El AVWS, es un trastorno hemorrágico poco frecuente, relacionado a diversos trastornos subyacentes como patologías oncohematológicas, incluido MGUS, autoinmunes, cardiovasculares y fármacos.
Se caracteriza por un sangrado de comienzo reciente en ausencia de antecedente familiar relacionado. Las manifestaciones hemorrágicas pueden presentarse de forma leve hasta de manera grave, incluso con riesgo de mortalidad.
La enfermedad de von Willebrand está asociada con una mayor incidencia de angiodisplasia gastrointestinal.
El mecanismo propuesto actualmente sugiere que el VWF modula la señalización del factor de crecimiento endotelial implicado en la angiogénesis.
La implicancia del MGUS en relación al AVWS se debe probablemente a un aumento del aclaramiento del VWF/FVIII.
Este trastorno suele ser sub-diagnosticado, por lo que requiere una fuerte sospecha, siendo
fundamental detectarlo de forma temprana para la elección de un tratamiento adecuado y
prevenir así las complicaciones severas.
Palabras claves: Enfermedad de von Willebrand adquirido; MGUS, Angiodisplasias

55

Análisis y caracterización del genotipo y fenotipo en hermanos con hemofilia A no-severa y discrepancias en el ensayo de FVIII:C

Rossetti, L[(1)]; Arias, M[(2)]; Sueldo, E[(2)]; Ziegler, B[(1)]; Radic, P[(1)]; Abelleyro, M[(1)]; De Brasi, C[(1)]; Baqués, A[(3)]

[(1)]Laboratorio de Genética Molecular de la Hemofilia (GMH), Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET-Academia Nacional de Medicina (ANM). CABA, Argentina.
[(2)]Laboratorio de Hematología, Hospital Dr. César Milstein. CABA, Argentina.
[(3)]Servicio de Hemofilia, Hospital Dr. César Milstein. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La hemofilia A (HA) se asocia con una deficiencia cualitativa o cuantitativa en el factor VIII de coagulación (FVIII). Aproximadamente un tercio de los pacientes con HA no-severa presentan variantes sin sentido (missense) particulares, que muestran resultados discrepantes entre los niveles de actividad del FVIII (FVIII:C) medidos mediante ensayo Coagulométrico en una etapa (FVIIIcoag) o por ensayo de sustrato Cromogénico (FVIIIcro)en dos etapas.

Objetivos: Analizar los posibles mecanismos subyacentes a la discrepancia entre FVIIIcoag y FVIIIcro en dos pares de pacientes hermanos con variantes missense causantes de HA mediante análisis de correlación genotipo-fenotipo.

Materiales y Métodos: Se incluyeron cuatro pacientes con HA no-severa de dos familias con resultados discrepantes en las muestras (FVIIIcoag, con niveles moderados y superiores a FVIIIcro; FVIIIcoag/FVIIIcro≥2.0). La determinación de FVIIIcoag y FVIIIcro se realizó utilizando dos sistemas de reactivo/coagulómetro, IL/ACL Top-300 y Siemens/Sysmex CS-2500. Genotipado F8: el ADN genómico extraído de leucocitos se examinó mutacionalmente mediante amplificación por PCR de todas las regiones codificantes y reguladoras, seguido de CSGE (electroforesis en gel sensible a la conformación) y los amplificadores seleccionados se caracterizaron mediante secuenciación de Sanger. Se realizó un seguimiento detallado de sus informes clínicos (Tabla 1). La patogenicidad de las variantes F8 se clasificó según los criterios del ACMG utilizando la base de datos internacional de variantes F8 EAHAD (Asociación Europea para la Hemofilia y Trastornos Afines). El análisis estructural 3D de variantes missense se realizó in silico utilizando recursos disponibles públicamente.

Resultados: Se identificaron dos variantes missensecausantes de HA en los 4 pacientes: ambas ubicadas en el dominio FVIII-A3. Ninguno de ellos se asoció previamente con discrepancias en los ensayos en EAHAD. El análisis estructural in silico reveló varios tipos de daños estructurales de proteínas en las variantes missense, que respaldan su impacto diferencial en la pérdida de función del FVIII y la discrepancia observada en el nivel de FVIIIcoag>FVIIIcro.

Conclusiones: En los dos pares de hermanos, se observaron valores de FVIII:C muy similares para cada ensayo (FVIIIcoag/FVIIIcro), y la discrepancia entre los ensayos fue evidente y reproducible, lo que indica que el efecto de la variante F8 específica está asociada con ambos: Nivel FVIII:C medido y discrepancia, aunque existen algunas diferencias en el fenotipo clínico, señalando la utilidad de complementar con estudios de genotipado F8 en estos pacientes.

Tabla 1: Reporte clínico, características bioquímicas y moleculares de pacientes con HA que muestran discrepancia en los ensayos de FVIII:C.

Paciente# Edad [años]	Región *F8* / Dominio FVIII	Variantes-*F8**	Tipo de Variante/ ACMG††	FVIII:C [%]FVIIIcoag	FVIII:C [%]FVIIIcro	Reporte de las características clínicas y seguimiento de casos índice.
#1 31	exon 16 / A3 exon 14 / B	**c.5399G>A p.(Arg1800His)** c.3780C>G (rs1800291) p.(Asp1260Glu)	**Missense / patogénica** Missense/benigna	2-2.9	0.8-1	Peso: 67 kilos. El paciente ingresó en 2015 como Hemofilia Moderada, tratamiento a demanda. Examen físico: artropatía grave en ambos tobillos por TC, quistes óseos de localización inusual que requirió artroscopia. Después de la artroscopia se inició un plan de profilaxis de 2.000 UI cada 72 horas. ABR previo a la profilaxis: 23, post-profilaxis: 4
#2 29	exon 16 / A3 exon 14 / B	**c.5399G>A p.(Arg1800His)** c.3780C>G (rs1800291) p.(Asp1260Glu)	**Missense / patogénica** Missense/benigna	2.2	1	Peso: 72 kilos. El paciente consulta en abril de 2015 como Hemofilia Moderada, tratamiento a demanda. Al examen físico presentó sinovitis en ambos codos sin evidencia de artropatía. Presenta sangrado ocasional nasal y de encías que se autolimita. Mantiene régimen a demanda. ABR 0
#3 59	exon 18 / A3 intron 18 / A3 exon 14/ B	**c.5981T>C p.(Leu1994Pro)** c.5998+61T>A rs4898352 c.3864A>C rs1800292 p.(Ser1288=)	**Missense / patogénica** Intrónica/benigna Sinónima/benigna	2-5	0.9-1	Peso: 67 kilos. El paciente consulta en abril de 2014 como Hemofilia Moderada, se encontraba en tratamiento a demanda. Al examen físico/imágenes no muestra evidencia de daño articular. Continúa tratamiento a demanda.
#4 51	exon 18 / A3 intron 18 / A3 exon 14 / B	**c.5981T>C p.(Leu1994Pro)** c.5998+61T>A rs4898352 c.3864A>C rs1800292 p.(Ser1288=)	**Missense / patogénica** Intrónica/benigna Sinónima/benigna	2.2-5	0.8-1	Peso: 120 kilos. El paciente consulta en abril de 2015 como Hemofilia Moderada, se encontraba bajo tratamiento a demanda. Diagnóstico asociado a trastorno madurativo, desde 2018 en régimen de profilaxis por antecedente de tres episodios de hematoma de psoas que requirieron hospitalización domiciliaria. Al examen físico/imágenes se observa artropatía avanzada en ambas rodillas y codos con limitación a la flexo-extensión y dolor crónico.

*Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclatura recomendada; RefSeq *F8*: NG_011403.1; *F8* mRNA: NM_000132.3, Proteína FVIII: NP_000123.1.
††Clasificación de patogenicidad de las variantes recomendada por el *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (Richards et al, Genet Med 2015, 17: 405-24): (i) patogénica, (ii) probablemente_ patogénica, (iii) significado incierto, (iv) probablemente _benigna, (v) benigna. La variante asociada a la causa de HA se indica resaltada.
Pacientes #1 / #2 y #3 / #4 son hermanos (mismos padres).

64

Discrepancias en los ensayos de laboratorio en el monitoreo de productos de factor VIII/Factor IX de vida media extendida: experiencia de un centro pediátrico

Sueldo, E[(1)]; Annetta, E[(1)]; Frontroth, JP[(1)]; Cervio, C[(1)]; Bianco, MB[(1)]; Sciucatti, G[(1)]; Hepner, M[(1)]

[(1)]Laboratorio de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Oncología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: Una gran variedad de combinaciones reactivos/ensayos/instrumentos se utilizan para medir la actividad de los factores de coagulación. Para el monitoreo de productos de vida media extendida(EHL) la recomendación actual es utilizar aquellos reactivos que hayan sido recomendados como adecuados. **Objetivos:** Evaluar el uso de diferentes ensayos/reactivos para monitorear el tratamiento de personas con Hemofilia A(PcHA) o B(PcHB) en profilaxis con EHL. Comparar los resultados obtenidos utilizando un calibrador comercial de uso diario y calibradores específicos de producto preparados "in-house" (CALprod). Determinar los parámetros farmacocinéticos en cada grupo de pacientes antes y después del tratamiento con EHL. **Materiales y métodos:** PcHA y PcHB que rotaron de profilaxis con productos de vida media estándar (Grupo-FVIII-EST, Grupo-FIX-EST) a EHL: Rurioctocog alfa pegol (Grupo-ADY), tiempos de muestreo: ≈24H, ≈48H, niveles valle; albutrepenonacog alfa (Grupo-IDELV) o Nonacog beta pegol (Grupo-REFI), tiempos de muestreo: ≈día2, ≈día3, niveles valle. Ensayo de FVIII en una etapa (OSA): APTT STA®C.K.Prest® (OSA-FVIII-CK), FVIII Immunodef. Ensayo cromogénico de FVIII (CSA): Coamatic FVIII Chromogenix. Ensayo de FIX en una etapa: APTT STA®C.K.Prest® (OSA-FIX-CK), STA®-PTT Automate (OSA-FIX-AUT), STA®-Cephascreen® (OSA-FIX-CEPH), SynthAFaxTM HemosIL-Werfen (OSA-FIX-SYNTH), FIX Immunodef (FIXdef), STA®-Unicalibrator (calibrador comercial de uso diario). OSA-FIX-CALprod: se preparó "in-house" un calibrador específico de cada producto mediante la adición de Albutrepenonacog alfa o Nonacog beta pegol en FIXdef. STA-Compact-Max2 Stago. Los resultados se validaron con control de calidad interno y externo UK-NEQAS. Se calculó el Porcentaje de Recuperación como %REC=(Valor medido/Valor verdadero)*100, adecuado(100%+/-30%), sobrestima(>130%) ó subestima(<70%). Los parámetros farmacocinéticos (vida media equilibrada, Clearence,AUC) se determinaron con el programa WAPPS-HEMO. **Resultados:** ver Tabla 1 y 2. **Conclusiones:** En el **Grupo-ADY** no se observaron discrepancias entre CSA y OSA-FVIII-CK, este último tuvo una recuperación adecuada, ambos ensayos podrían usarse para monitorear este producto. En el **Grupo-IDELV,** OSA-FIX-AUT fue adecuado como se indica en algunas publicaciones, OSA-FIX-CALprod y OSA-FIX-CEPH mostraron resultados similares. OSA-FIX-CK subestima los valores. OSA-FIX-SYNTH sobrestima los resultados. En el **Grupo-REFI**, OSA-FIX-CEPH y OSA-FIX-CK fueron adecuados con resultados similares a OSA-FIX-CALprod. Los hallazgos con OSA-FIX-CK difieren de otras publicaciones. OSA-FIX-AUT y OSA-FIX-SYNTH sobrestimaron los resultados. Los parámetros farmacocinéticos determinados en los distintos grupos con el reactivo/ensayo adecuado fueron similares a los reportados en la literatura. Este estudio destaca la relevancia de la verificación local de los reactivos/ensayos utilizados para el monitoreo de productos de vida media extendida. Además, demuestra que pueden utilizarse calibradores específicos de producto preparados "in-house", validando los resultados con control de calidad interno y externo.

Tabla 1. Hemofilia A

		OSA-FVIII-CK	CSA
Grupo-ADY 12 Ptes HA; 9,4 años (3,4-17,1) Dosis de profilaxis: 47+/-7 UI/Kg Muestras de pacientes, n=29	FVIII (UI/dl) mediana (rango)	10 (2-67)	10 (2-67)
	Recuperación (%) Media+/-SD	100+/-21 adecuado	100 (Valor asignado)
Grupo-FVIII-EST 12 Ptes HA, 8,0 años (1,0-16,0) Dosis de profilaxis: 45+/-15 IU/Kg Muestras de pacientes, n=18	FVIII (UI/dl) mediana (rango)	5 (2-40)	5 (2-41)

Estudio Farmacocinético Grupo-ADY			
Vida media equilibrada (hr)	**Clearence (dl/h/kg)**	**AUC (UI×h/L)**	**Niveles valle (UI/dl)**
16,0 (11,8-22,8)	0,067 (0,043-0,104)	15995 (9633-30013)	5,0 (2,0-14,0)
Estudio Farmacocinético Grupo-FVIII-EST			
11,8 (6,3-17,0)	0,098 (0,039-0,201)	13837 (9969-25437)	3,0 (2,0-4,0)

Tabla 2. Hemofilia B

		OSA-FIX-AUT	OSA-FIX-CK	OSA-FIX-CEPH	OSA-FIX-SYNT	OSA-FIX-CALprod
Grupo-IDELV 8 Ptes HB, 2,9 años(1,2-7,1) Dosis de profilaxis: 71+/-14 UI/Kg Muestras, n=17	FIX (UI/dl) mediana (rango)	15 (3-42)	9 (3-27)	16 (5-53)	36 (10-95)	15 (3-45)
	Recuperación (%)	99+/-9 adecuado	62+/-17 subestima	109+/-30 adecuado	240+/-62 sobrestima	100 "Valor verdadero"
Grupo-REFI 4 Ptes HB, 11,0años(3,2-14,3) Dosis de profilaxis: 43+/-10 UI/Kg Muestras, n=18	FIX (UI/dl) mediana (rango)	321 (85-2380)	16 (5-75)	20 (6-80)	40 (16-161)	19 (7-80)
	Recuperación (%)	2035+/-875 sobrestima	83+/-10 adecuado	99+/-9 adecuado	214+/-58 sobrestima	100 "Valor verdadero"
Grupo-FIX-EST 10 Ptes HA, 2,0 años(1,0-13,0) Dosis de profilaxis: 74+/-27 UI/Kg Muestras, n=18	FIX (UI/dl) mediana (rango)	5,0 (1,0-34,0)	*	*	*	*

Estudio Farmacocinético		Vida media equilibrada (hr)	Clearence (dl/h/kg)	AUC (UI×h/L)	Niveles valle (UI/dl)
	Grupo-IDELV	82,8 (70,5-124,5)	0,028 (0,023-0,038)	37218 (26086-44148)	12,0 (5,0-24,0)
	Grupo-REFI	122,0 (85,0-136,0)	0,018	54429	12,0 (9,0-20,0)
	Grupo-FIX-EST	35,5 (17,0-43,5)	0,151 (0,095-0,179)	8154 (6442-20137)	4,0 (1,0-8,0)

68

Análisis de Factores de riesgo del inhibidor del Factor IX en un centro de la Argentina dada su alta Incidencia

Arrieta, MV[(1)]; Williams, M[(1)]; Radic, P[(2)]; Bordone, R[(1)]

[(1)]Centro de Tratamiento de Hemofilia Cordoba, Sanatorio Mayo. Cordoba, Argentina.
[(2)]Laboratorio de Genética Molecular de Hemofilia, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

La importancia de los factores de riesgo para el desarrollo de inhibidor en pacientes con hemofilia B (HB) es similar a la de los pacientes con Hemofilia (HA), la incidencia de del inhibidor es 1-5% frente al inhibidor de HA que es de un 25- 35%, pero el comportamiento clínico del inhibidor del FIX (Ac-FIX) es diferente al del inhibidor FVIII (Ac -FVIII), la diferencia más significativa es esta asociada a la respuesta a la inmunotolerancia (ITI). Los factores de riesgo para desarrollo de inhibidores de HB nunca se evaluaron, ya que la prevalencia es muy baja. El objetivo de este trabajo es evaluar los factores de riesgo en nuestros pacientes con HB principalmente los que presentan inhibidor y la respuesta frente a la inmunotolerancia

Materiales y Método:
Estudiamos pacientes con HB de nuestro centro, todos expuestos a concentrados de FIX (FIXc), de esta corte se definió presencia de Ac FIX a los que presentaron inhibidor positivo con más de dos títulos consecutivo, se evaluó edad al presentar el Ac FIX, antecedentes familiares, respuesta a la ITI y la mutación del gen de FIX.

Resultados:
Evaluamos 12 pacientes con HB, 3 de ellos presenten inhibidor con los criterios de inclusión y un paciente fue rechazado por presentar un inhibidor transitorio, los tres son HB severa, con respecto a la edad al presentar Ac FIX (Paciente 1 P1: 8, Pacientes 2 P2: 5 y Paciente 3 P3:7 años) y antes de las 50 exposiciones,2 de ellos son hermanos (P2 y P3), en el análisis mutacional los dos hermanos presentan F9 c.103G>T, variante nonsense p. (Glu35*) y el otro SOX 3, el único que se le realizo ITI en dos ocasiones sin respuesta favorable.

Conclusiones:
Nuestro centro presenta una alta prevalencia, el 25% de nuestros pacientes presentan Ac FIX, el factor pronostico desfavorable fue la presencia de mutaciones en el F9 que es principal factor de riesgo, uno de los pacientes tiene el gen del F9deleccionado , el SOX3 y los otros 2 F9 c.103G>T, variante nonsense p. (Glu35*) patogénica las tres variantes asociadas a desarrollo de inhibidor, tanto la edad y numero de exposiciones fue dentro de lo esperado. Con respecto al tratamiento, observamos fracaso de ITI en el P3 en dos ocasiones, por lo que esperamos la llegada a nuestro país de terapia de no reemplazo para HB con inhibidor

101

Variantes en el gen del F8: causas de discrepancia entre los niveles de FVIII medidos por método coagulométrico y cromogénico en pacientes con Hemofilia A no severa

Sueldo, E[(1)]; Rossetti, L[(2)]; Ziegler, B[(2)]; Radic, P[(2)]; Abelleyro, M[(2)]; De Brasi, C[(2)]; Baques, A[(3)]; Arias, M[(1)]

[(1)]Laboratorio de Hematología y Hemostasia, Hospital César Milstein. CABA, Argentina.
[(2)]Laboratorio de Genética Molecular de la Hemofilia (GMH), Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET-Academia Nacional de Medicina (ANM). CABA, Argentina.
[(3)]Servicio de Hemofilia, Hospital César Milstein. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: Un tercio de los pacientes con diagnóstico de Hemofilia A no severa (HAns) presentan discrepancias entre los resultados de FVIII (FVIII:C) medidos por el ensayo Coagulométrico en una etapa (FVIIIcoag) y por el ensayo Cromogénico (FVIIIcro). Esto puede llevar a un incorrecto diagnóstico y clasificación respecto a la severidad de la enfermedad. **Objetivos:** Considerar el impacto de las discrepancias entre FVIIIcoag y FVIIIcro en el diagnóstico y en la clasificación de los pacientes con Hemofilia y evaluar su asociación a partir de su caracterización genotípica y fenotípica. **Materiales y Métodos:** Se evaluaron 139 pacientes con diagnóstico de HA entre el año 2013 y 2023, a quienes se les habían realizado estudios de hemostasia: Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa), Tiempo de Trombina (TT), TTPa en una mezcla 1:1 de plasma del paciente con Pool de Plasma Normal, FVIIIcoag, FVIIIcro, VWF:Ag, en dos plataformas distintas: ACL TOP 300 Instrumentation Laboratory y Sysmex CS-2500 Siemens Healthineers y VWF:RCo en un agregómetro AggRAM, Helena Laboratories. La clasificación de la enfermedad se realizó inicialmente por FVIIIcoag (HA Severa, HAs<1.0UI/dL, HA Moderada, HAmod 1.0-5.0UI/dL, HA leve, HAl 5.0-40.0UI/dL). Se definió discrepancia como FVIIIcoag/FVIIIcro≤0.5 ó FVIIIcoag/FVIIIcro≥2.0, correlacionando estos resultados con el fenotipo clínico. Genotipificación-F8: amplificación-PCR seguido de electroforesis en gel sensible a la conformación (CSGE) y secuenciación Sanger. **Resultados:** 109 pacientes fueron inicialmente clasificados como HAs y 30 como HAns. Diez pacientes (30%) con HAns mostraron discrepancias entre los métodos. El genotipo-F8 fue analizado en los 10 casos. En la Tabla 1 se muestra un análisis completo de la correlación entre genotipo y fenotipo. **Conclusiones:** 30% de los pacientes con HAns mostraron discrepancias. Potencialmente, la desestabilización del heterotrímero del FVIIIa y la pérdida prematura de la actividad cofactor podrían ser inducidas por las variantes sin-sentido halladas en F8 implicadas en FVIIIcoag>FVIIIcro, y en el caso de las variantes FVIIIcoag<FVIIIcro, posiblemente puedan tener un efecto directo sobre la unión del FVIII al VWF. El diagnóstico y la clasificación de la severidad de la hemofilia desde el laboratorio, sería más certero, si además del ensayo FVIIIcoag se incluye el ensayo FVIIIcro, ya que permitirían entender el mecanismo fisio-patogénico de las variantes y su correlación con el fenotipo clínico contribuyendo a individualizar a un grupo de pacientes que podrían recibir un tratamiento de reemplazo más temprano.

Tabla 1: Características Bioquímicas & Moleculares de una serie de pacientes argentinos con HA que muestran discrepancia en ensayos de FVIII:C

Paciente# Edad (años)	Región F8 / Dominio-FVIII	Variantes-F8*	Tipo de Variante/ ACMG**	FVIII:C [UI/dl] FVIIIcoag	FVIII:C [UI/dl] FVIIIcro	Potencial Impacto Estructural y Funcional de variantes de F8 *****
# 1 53	exón 11 / A2	c.1618C>T p.(Pro540Ser)	**Missense / patogénica**	2.3 (HAm)	0.7 (HAs)	Dominio A2. La sustitución a Ser540, un aciclico pequeño en reemplazo de la Pro, un ax mediano cíclico, disminuye la estabilidad de A2 en el FVIII activado, lo que resulta en desestabilización del heterotrímero del FVIIIa y pérdida prematura de la actividad de cofactor FVIIIcro requiere una fase de incubación alargada que hace al ensayo más sensible al heterotrímero activado desestabilizado. Coag > Cro
# 2 71	exón 13 / A2 exón 14 / B	c.2043G>C p.(Met681Ile) c.3864A>C rs1800292 p.(Ser1288=)	**Missense / patogénica** Sinónima / benigna	30.0 (HAl)	15.0 (HAl)	Dominio A2. Disminuye la estabilidad de A2 en el FVIII activado, lo que resulta en desestabilización del heterotrímero del FVIIIa y pérdida prematura de la actividad de cofactor FVIIIcro requiere una fase de incubación alargada que hace al ensayo más sensible al heterotrímero activado desestabilizado. Coag > Cro
#3 82	exón 14 / a3 Intron 3 / A1 intron 13 / A1 exón 14 / B	c.3093T>C p.(Ile1698Thr) c.389-9G>T rs35621875 c.2114-5700A>G rs36049068 c.3888G>A rs1343142081 p.(Leu1296=)	**Missense / patogénica** Intrónica/ benigna Intrónica / probablemente_ benigna Sinónima / probablemente_ benigna	7.0 (HAl)	14.0 (HAl)	Dominio a3, p.(Ile1698Thr), podría tener un efecto directo sobre la unión de FVIII a vWF, el efecto perjudicial se haría evidente en FVIIIcoag, para no en FVIIIcro, ya que no se utiliza vWF en el ensayo. Cro > Coag
#4**** 35	exón 16 / A3 exón 14 / B	c.5399G>A p.(Arg1800His) c.3780C>G (rs1800291) p.(Asp1260Glu)	**Missense / patogénica** Missense/benigna	2.0 (HAm)	0.8 (HAs)	Dominio A3, disminuye la estabilidad del dominio A2 en el FVIII activado, lo que resulta en desestabilización del heterotrímero del FVIIIa y pérdida prematura de la actividad de cofactor FVIIIcro requiere una fase de incubación alargada que hace al ensayo más sensible al desestabilizado heterotrímero activado. Coag > Cro
#5**** 29	exón 16 / A3 exón 14 / B	c.5399G>A p.(Arg1800His) c.3780C>G (rs1800291) p.(Asp1260Glu)	**Missense / patogénica** Missense/benigna	2.2 (HAm)	0.9 (HAs)	Dominio A3, disminuye la estabilidad del dominio A2 en el FVIII activado, lo que resulta en desestabilización del heterotrímero del FVIIIa y pérdida prematura de la actividad de cofactor FVIIIcro requiere una fase de incubación alargada que hace al ensayo más sensible al desestabilizado heterotrímero activado. Coag > Cro
#6 54	exón 16 / A3 exón 14 / B	c.5508G>T p.(Trp1836Cys) c.3780C>G (rs1800291) p.(Ser1288=)	**Missense / probablemente_ patogénica** Sinónima / benigna	8.0 (HAl)	2.0 (HAm)	Dominio A3, la cavidad está alterada. La sustitución a Cys 1836 conduce a la expansión del volumen de la cavidad de un estado de cambio oculto a uno expuesto de la variante del residuo y una estabilidad reducida. Coag > Cro
#7**** 56	exón 18 / A3 intron 18 / A3 exón 14/ B	c.5981T>C p.(Leu1994Pro) c.5998+91T>A rs4898352 c.3864A>C rs1800292 p.(Ser1288=)	**Missense / patogénica** Intrónica/ benigna Sinónima / benigna	2.0 (HAm)	0.9 (HAs)	Dominio A3, esta sustitución de Pro 1994 desencadena una alerta de phi/psi no permitido. Los ángulos phi/psi están en la región favorecida para el residuo wild-type pero en la región atípica para el residuo mutado. Coag > Cro
#8**** 51	exón 18 / A3 intron 18 / A3 exón 14 / B	c.5981T>C p.(Leu1994Pro) c.5998+91T>A rs4898352 c.3864A>C rs1800292 p.(Ser1288=)	**Missense / patogénica** Intrónica/ benigna Sinónima / benigna	2.2 (HAm)	0.8 (HAs)	Dominio A3, esta sustitución de Pro 1994 desencadena una alerta de phi/psi no permitido. Los ángulos phi/psi están en la región favorecida para el residuo wild-type pero en la región atípica para el residuo mutado. Coag > Cro
#9*** 53	exón 21/ C1	c.6244C>A p.(Ser2082Arg)	**Missense / patogénica**	5.0 (HAl)	2.5 (HAm)	Dominio C1, la sustitución Ser>Arg reemplaza un residuo de Ser oculto sin carga, con un residuo de Arg cargado. La sustitución podría disminuir la estabilidad del dominio C1 que resulta en una desestabilización del heterotrímero. Coag > Cro
#10 48	exón 23 / C1 exón 14/ B	c.6545G>A p.(Arg2182His) c.3864A>C rs1800292 p.(Ser1288=)	**Missense / patogénica** Sinónima / benigna	1.1 (HAm)	0.2 (HAs)	Dominio C1, la sustitución Arg>His interrumpe todos los enlaces H de cadena lateral/cadena lateral y/o enlaces H de cadena lateral/cadena principal formados por un residuo de Arg enterrado (Rotura de enlaces H enterrados: RSA 0,0%). La sustitución podría disminuir la estabilidad del dominio C1, dando como resultado la desestabilización del heterotrímero de FVIIIa. Coag >Cro

*Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclatura recomendada, RefSeq *F8*: NG_011403.1; *F8* mRNA: NM_000132.3; Proteína FVIII: NP_000123.1.
Clasificación de patogenicidad de las variantes recomendada por el *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (Richards et al, Genet Med 2015; 17: 405-24): (i) patogénica, (ii) probablemente_ patogénica, (iii) significado incierto, (iv) probablemente _benigna, (v) benigna. La variante asociada a la causa de HA se indica resaltada. * Mostró un inhibidor FVIII de alta respuesta (9.7 BU/dL). ***** Pacientes #4-#5 y #7-#8 son hermanos (mismos padres).
***** Base de datos de Variantes del *F8*, EAHAD (*European Association for Haemophilia and Allied Disorders*, http://fbk.eb.a.atuat.org/), accedida online 29/01/2024.

131

Desarrollo de Inhibidor aFVIII de Alta respuesta en Hemofilia A

Villamayor, AM[1]; Bordón Álvarez, D[2]

[1]Hematología/ Hemostasia, Hospital Nacional de Itauguá. Asunción, Paraguay. (2)Hematología/ Hemostasia, Hospital Nacional de Itauguá. Itauguá, Paraguay.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

La hemofilia A es una condición hemorrágica hereditaria ligada al cromosoma X, ocasionado por mutaciones en el gen F8 porción Xq28.

El desarrollo de inhibidores que neutralizan la actividad del factor puede aparecer como aloanticuerpos en pacientes hemofílicos. Existen factores genéticos que intervienen en la probabilidad de generar estos inhibidores, es decir, existe una gran tendencia hereditaria familiar.

Describimos el caso de un paciente lactante mayor de 1 año y 4 meses de edad, que acude al servicio de Urgencias Pediátricas, por historia de caída de propia altura de 2hs de evolución con golpe en el rostro, mucosa oral, presentando sangrado importante por boca y nariz, hematomas por todo el cuerpo. Se inició tratamiento con glóbulos rojos concentrados, plasma fresco congelado, etamsilato, se indica FVIII 1000 UI cada 6hs y crioprecipitado cada 12hs, ya siendo trasladado a Cuidados Intensivos.

El niño desarrolló un inhibidor aFVIII de alta respuesta en 4 días en base a los resultados obtenidos en el laboratorio. Se indicó factor VIIa recombinante más complejo protrombínico.

El laboratorio arrojó resultados de actividad de TP, TTPA, FVIII y FIX e inhibidor aFVIII, entre otros (ver figura).

A los 23 días de internación con buena evolución clínica, se indica el alta.

El desarrollo de inhibidores contra el FVIII es una complicación grave que puede dificultar el tratamiento

El reporte de este caso incluyó varias situaciones complejas relacionadas con la gestión de la hemofilia y los desafíos específicos que surgen cuando se desarrollan inhibidores.

Las complicaciones y estrategias de manejo en niños con hemofilia A que desarrollan inhibidores de alta respuesta, subrayan la necesidad de enfoques personalizados y vigilantes en el tratamiento de estos pacientes, en la que el papel del laboratorio desempeña un rol crucial y muy relevante para el diagnóstico y correcto abordaje para la toma de decisiones médicas.

DIAS	1	2	2	3	7	8	14	21	
	INGRESO	8:40	22:00						
	1/1/2020	1/2/2020	1/2/2020	1/3/2020	1/7/2020	1/8/2020	1/14/2020	1/21/2020	
TP %	86	60	72	81	120	216	131	109	
TTPA seg	135	95	97	107	105	109	70	125	
Fibrinógeno mg/dl	244	230	347	302		228	230	510	
Tiempo de Trombina seg				17	16	16.5	17.6		
TTPA mezcla seg				31	65	68		69	
TTPA PN seg				27	27	29		28	
FVIII %				0.3	0.1	0.2	1.1	0	
FIX %				62	14	25			
aFVIII UB/ml						96	11	47	
Inhib Lúpico						negativo			
FvW AG/ACT UI/dl				222/252					
FII %						129			
FV %						135			
FVII %						186			
FX %						121			
FXI %						30			
FXII %						42			

20

Deficit adquirido de FXIII

Pfirter, FA[(1)]; Montico, B[(2)]; Fochesato, M[(3)]; Alberto, MF[(3)]; Blanco, A[(3)]; Sanchez Luceros, A[(1)]

[(1)]Hemostasia y trombosis, Academia Nacional de Medicina. Ciudad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires.
[(2)]Clinica medica, Maternidad Suizo Argentina. CABA, Ciudad de Buenos Aires.
[(3)]Bioquimica, Academia Nacional de Medicina. CABA, Ciudad de Buenos Aires.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El déficit de FXIII es un trastorno hemorrágico con baja prevalencia; puede ser de causa genética o adquirida, siendo esta última en contexto de múltiples patologías como enfermedades autoinmunes.

Caso clínico: Varón de 18 años con antecedentes de hematuria de 1 año de evolución por lo cual realizó cistoscopia y arteriografía complicada con hematoma en sitio de punción asociado a pseudoaneurisma de arteria femoral común derecha, con posterior resolución.

En septiembre de 2023 cursó internación por hematoma espontáneo de músculo psoas ilíaco izquierdo de 130x58 mm en contexto de déficit de Factor XIII (17%) que requirió reposición. Durante dicha internación además refiere pérdida de peso con estudios compatibles para enfermedad celíaca.

Consulta en octubre de 2023 a esta institución para estudio. Laboratorio. Se detecta Factor XIII funcional (FXIIIf: 27%) e inmunológico (FXIII-A: 55%) disminuidos (ambos corrigen con normal), pruebas de solubilidad en urea (S.Urea: 45 min) y calcio-acético (S.C/A: 5 min) anormales (no corrigen con normal), además de resultados compatibles con presencia de inhibidor lúpico (TTPA y DRVVT) (tabla 1).

Se interpreta cuadro clínico como déficit de Factor XIII adquirido, en contexto de enfermedad autoinmune (celiaquía) de reciente diagnóstico. Se indica iniciar dieta libre de gluten.

Se administra concentrado de Factor XIII (FibrogaminP 2.000 UI, 30 UI/kg) y se realiza control pre y post infusión (30, 60 y 120 min) (tabla 2). El control pre-infusión muestra disminución de FXIIIf y FXIII-A (disociación entre ambos niveles), con valores anormales de S.Urea y S.C/A. La administración de concentrado no logra normalizar las pruebas de solubilidad, ni alcanzar los niveles esperados de FXIIIf o corregir la disociación entre FXIIIf y FXIII-A.

Se realiza laboratorio control a los 6 meses con valores normales de FXIIIf (92%), FXIII-A (118%), S.Urea y S. C/A (tabla 1).

Discusión: Los déficits adquiridos de FXIII son alteraciones pocos frecuentes que pueden estar relacionados con patologías autoinmunes. En el caso de la enfermedad celiaca, se conoce que esta puede manifestarse de múltiples formas, entre ellas trastornos hemorrágicos, secundarios a malabsorción de vitamina K y por lo tanto, déficit de los factores vitamina K dependientes.

En nuestro caso el déficit de FXIII probablemente esté relacionado a celiaquía, por un mecanismo diferente, ya que una vez instaurado el tratamiento (con buena adherencia) se evidenció mejoría en los parámetros de laboratorio; si bien no hay clara evidencia descripta en la literatura de esta asociación.

Tabla 1. Parámetros al diagnóstico y posterior control

PRUEBAS	VALORES DE REFERENCIA	26/10/2023	22/04/2024
Recuento Plaquetario	150.000-450.000/µL	177.000/µL	193.000/µL
Tiempo de Quick	70-120 %	90 %	81 %
TTPA	37-48 seg	51 seg*	50 seg*
Tiempo de Trombina	<1,20	0,95	0,94
Fibrinógeno	200-400 mg/dL	390 mg/dL	227 mg/dL
FVIII	50-100 UI/dL	55 UI/dL**	55 UI/ dL**
FIX	50-150 UI/dL	60 UI/dL**	60 UI/ dL**
Inhibidor Lúpico		Positivo TTPA/DRVVT	Positivo TTPA/DRVVT
VWF:RCo	50-150 UI/dL	70 UI/dL	--
VWF:Ag	50-150 UI/dL	91 UI/dL	--
FXIIIf	70-140 %	27 %***	92 %
FXIII-A	50-150 %	55 %	
S. Urea	Insoluble a las 24 h	45 min*	Insoluble
S. Calcio/Acético	Insoluble a las 72 h	5 min*	72 h
Lisis de Euglobulinas	90-240 min	65 min	220 min

* no corrige con plasma normal; **interferencia por inhibidor lupico; *** corrige con plasma normal. FXIIIf: Factor XIII funcional (fotométrico); FXIII-A: Factor XIII subunidad A inmunológico (ELISA); S. Urea: solubiliad en urea 5M; S. Calcio/Acético: solubilidad en calcio (25nM)-ácido acético (2%).

Tabla 2. Control pre y post infusión de Factor XIII

	FXIIIf (VR: 70-140%)	FXIIIf observado /esperado	FXIII-A (VR: 50-150%)	S. Urea (Insoluble a 24h)	S. C/A (Insoluble a 72h)
PRE infusión	28	--	61	83 min	4 min
POST 30min	64	0,78	118	insoluble	12 min
POST 60min	65	0,79	111	insoluble	12 min
POST 120min	66	0,80	133	insoluble	12 min

FXIIIf: Factor XIII funcional (fotométrico); FXIII-A: Factor XIII subunidad A inmunologico (ELISA); S.Urea: solubiliad en urea 5M; S. C/A: solubilidad calcio (25nM)-ácido acético (2%)

59

Hemofilia A adquirida experiencia de un centro

Fernández, AA[(1)]; Langton, SP[(1)]; Moscatelli, M[(1)]; Martorell, C[(1)]; Quijano, SL[(1)]; Beligoy, LE[(1)]

[(1)]Servicio de Hematologia, Hospital Dr Juilio C. Perrando. Resistencia, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Hemofilia adquirida (HA) es una enfermedad hemorrágica infrecuente causada por autoanticuerpos neutralizantes dirigidos contra el factor VIII (FVIII), se presenta en ambos sexos, sin historia previa de sangrado.
Se observan dos picos de incidencia, uno en mujeres jóvenes durante el embarazo o post parto y otro en adultos mayores de 60 años.
El diagnóstico se basa en demostrar la dependencia tiempo y temperatura del inhibidor y la confirmación se realiza con la titulación del mismo y la determinación del FVIII residual. Se recomienda utilizar el método Bethesda, Nijmegen o ELISA.
Presentación de los casos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes que consultaron por sangrado y coagulograma alterado con edades comprendidas entre 20 a 52 años, de ambos sexos desde enero de 2017 a febrero de 2024. Los datos clínicos y evolución se presentan en la tabla N°1.
Para coagulograma y dosaje de factores se utilizó plasma citratado obtenido por punción venosa en tubos comerciales con citrato de sodio 3.2%. Hasta el año 2022 se utilizó el Coagulometro Sysmex CA 550 (Siemens) y luego el Sta Compact Max (Stago).
Se realizaron mezclas con plasma normal, se calculó el Índice de Rosner y en todos los casos no corregía. Luego se incubaron las muestras a 37° C durante 2 h., demostrando la dependencia tiempo temperatura.
La titulación del Inhibidor por métodos Bethesda se realizó en el 40% (2/5), el dosaje de FIX en el 60% (3/5) de los casos por falta de reactivos.
La búsqueda de Inhibidor Lúpico se realizó en el 80% (4/5), siendo negativo en todos los casos. Los resultados se presentan en tabla N° 2.
Discusión: El estudio comprende el análisis de datos, métodos de diagnóstico y evolución de 5 pacientes con HA atendidos en nuestro centro, la media de edad fue de 38 años, menor a la reportada. El 20% (1/5) tuvo enfermedad autoinmune, el 40% (2/5) sin antecedentes patológicos, datos similares a lo reportado en la literatura y el 40% (2/5) fueron mujeres con partos cercanos no primigrávidas, porcentaje mayor a lo reportado.
En nuestros casos el 40%(2/5) presentó valores de FVIII < 1%, y el 60%(3/5) menores al 5%, datos similares a la literatura. El tiempo medio para el diagnóstico fue de 25 días desde el inicio de los síntomas. El 100% de los pacientes recibió tratamiento inmunosupresor.
La mortalidad publicada es alrededor del 9 al 33% en nuestro caso fue del 20%(1/5).

Tabla N° 1

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Edad	52	48	20	30	42
Sexo	Hombre	Hombre	Mujer	Mujer	Hombre
Manifestaciones de sangrado	Hematoma retroperitoneal	Sangrado peri traqueostomía	Hematomas y sangrado post extracción dentaria	Metrorragia Hematoma en MS e ID	Hematomas en MID, MSD, epistaxis
Antecedentes	Sin antecedentes patológicos	Síndrome de Guillain Barré - drogas	Parto 7 meses previos a consulta	Parto 4 meses previos a consulta	Sin antecedentes patológicos
Requirió transfusión	Si	Si	Si	Si	No
Tratamiento	Prednisona 1mg/kg/d + Ciclofosfamida +FVIII 3000 UI/12 h	Prednisona 1 mg/kg/d + Ciclofosfamida + FVIII 4000 UI / c/12 h	Prednisona 1 mg/kg/d + Ciclofosfamida, luego Rituximab 4 ciclos	Prednisona 1 mg/kg/d + Ciclofosfamida + FVIIa rec	Prednisona 1 mg/kg/d + Ciclofosfamida 50 mg/d
Evolución	Fallece a los 3 días de ingresado a UTI	Negativiza el inhibidor y no vuelve a control	Inh de 2.8 UB/mL, estable sin sangrados	No asiste más a control	Inh 2.2 UB/mL, estable sin sangrados

Tabla N° 2

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Actividad de Protrombina (%)	94.6	100.6	91	81	117
aPTT (seg)	60.4	80.8	80.2	97	95.6
ICA	30	50	57	22	
Prueba de potenciación (%)	24	35	15.1	16	
FVIII (UI/mL)	1.5	<1	1.3	1	<1
FIX (UI/mL)		18.8	43	96	
Ag FvW (UI/mL)		213.5	136		
vWAc GP1b			117		
TT		20.4			
Inhibidor Lúpico	neg	neg	neg		neg
Inhibidor de VIII (UB/mL)			119		65
Índice de inhibición a 37° C (%)	83				

66

Ensayo de paralelismo de factores: implicancia diagnóstica

Moro, JS[(1)]; Iglesias Varela, ML[(1)]; Donlo, L[(1)]; Siracusa, M[(1)]; Monzón, K[(1)]; Maggi, L[(1)]

[(1)]Laboratorio, Centro Rossi. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El ensayo de paralelismo de factores de coagulación constituye una herramienta que permite informar resultados clínicamente significativos. El no paralelismo entre las curvas de calibración del factor y la curva de dilución de la muestra en cuestión, indica la presencia de un inhibidor adquirido de interferencia, es decir inmunoglobulinas u otras sustancias que interfieren en el proceso de coagulación in vitro tal como anticoagulante lúpico, heparina, productos de degradación del fibrinógeno/fibrina, paraproteínas, dabigatrán, entre otros.
Presentación del caso: Paciente femenina de 72 años de edad que informa no estar bajo tratamiento anticoagulante, no haber tenido antecedentes trombóticos ni pérdidas de embarazo, presenta un Tiempo de protrombina (TP) dentro de los valores de referencia y un Tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) prolongado. El estudio se continúa con una solicitud de factores de coagulación pertenecientes a la vía intrínseca (VIII, IX, XI, XII). Ante valores menores al 50% se realizan los ensayos de paralelismo correspondientes (Figura 1). Los parámetros de evaluación del paralelismo fueron: R2 >0,980, coeficiente de variación (CV) entre los resultados corregidos de las diluciones <20%, varianza <20% y diferencia de pendientes entre las curvas <15%.
Frente a los resultados y comentarios informados, la paciente regresa para el estudio de anticoagulante lúpico, Ac anticardiolipinas (IgM/IgG) y Ac antiβ2glicoproteina (IgM/IgG). En la Tabla 1 se detallan los resultados obtenidos.
Los equipos analíticos utilizados: ACL TOP 300 de Instrumentation Laboratory (IL) y Bioflash de Inova Diagnostics (Werfen).
Los reactivos: TP HS Plus, APTT-SP, Plasmas deficientes en factor VIII, IX, XI y XII, Silica Clotting Time, veneno de víbora de Rusell diluido (dRVVT) de la marca Hemos (IL) y QUANTA Flash aCL IgM/IgG y QUANTA Flash aβ2GP1 IgM/IgG de Inova Diagnostics.
Discusión: La correcta aplicación de algoritmos diagnósticos en el estudio de coagulopatías a partir de un coagulograma básico alterado, permite llegar a un diagnóstico que indica el estado clínico del paciente tempranamente, evita la realización de estudios innecesarios e instaura, según el caso, la terapéutica o profilaxis requerida. En este marco es fundamental el conocimiento de las metodologías del laboratorio detalladamente, al igual que las interferencias que pueden presentarse en las mismas. La realización del ensayo de paralelismo de factores, en el caso expuesto, permitió confirmar la presencia de un anticoagulante lúpico según indican las guías consenso y descartar una deficiencia de factores de coagulación.

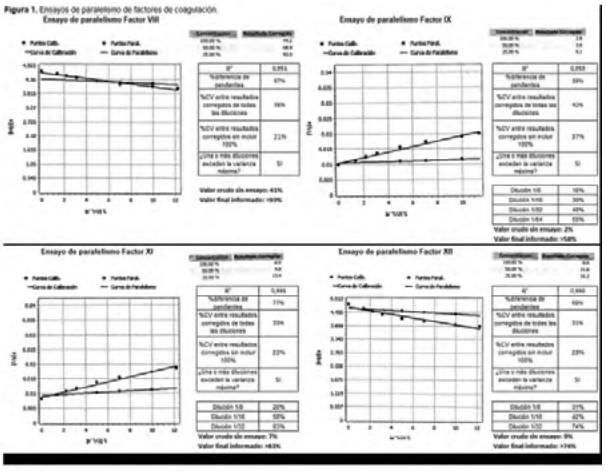


Figura 1. Ensayos de paralelismo de factores de coagulación.

Tabla 1. Resultados obtenidos en las distintas fechas.

Fechas	TP%	APTT(seg)	Corrección de APTT con plasma normal (sin solicitud médica) Indice de Rosner(%)	Factor VIII(%)	Factor IX(%)	Factor XI(%)	Factor XII(%)	Anticoagulante lúpico (Conclusión final)	Ac anticardiolipinas (IgM/IgG) CU	Ac antiβ2glicoproteina (IgM/IgG) CU
7/2/2023	88	97	-	-	-	-	-	-	-	-
17/2/2023	94	114	65	>93*	>58*	>83*	>74*	-	-	-
24/2/2023	89	115	-	-	-	-	-	Positivo	IgM 9,3 / IgG 8,3	-
2/5/2023	93	105	-	-	-	-	-	Positivo	-	IgM 12,8 / IgG 8,5
Valores de referencia	76-126	25-37	12	50-150	50-150	50-150	50-150	Negativo	Negativo menor a 20 CU Indeterminado entre 20 CU y 40 CU Positivo mayor a 40 CU	Negativo menor a 20 CU Indeterminado entre 20 CU y 30 CU Positivo mayor a 30 CU

* Determinación del factor de coagulación evaluado a partir de diluciones de la muestra para disminuir el efecto de interferencia de inhibidores presentes en la misma.

71

Inhibidor de FV + inhibidor lúpico: presentación de un caso

Ticona, R[1]; Campano, W[2]; Bustinza, A[2]

[1]*Servicio de Hematología: Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSALUD. Lima, Perú.*
[2]*Servicio de Hematología Clínica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSALUD. Lima, Perú.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La ocurrencia de un inhibidor específico de FV(a-FV) es muy rara, con una prevalencia de 0,09-0,29/1.000.000 por año, que incluso puede estar subestimada por ausencia de síntomas o por un diagnóstico erróneo[1,2]. Entre los factores predisponentes están los antibióticos (β-lactámicos, aminoglucósidos, quinolonas), cirugía, infección bacteriana, neoplasias, enfermedades autoinmunes y transfusiones. La utilización, actualmente limitada, de trombina bovina tópica es otra causa de su aparición. Las manifestaciones clínicas varían de leves a graves no existiendo correlación con el nivel de FV [3].

Caso clínico: Mujer 65 años, diabetes, y fístula enterocutánea como complicación de colecistectomía previa (2 años); ingresa a emergencia con 2 semanas de aumento de secreción purulenta y material fecaloide por fistula; inicia ceftriaxona 2g c/12h y clindamicina 600mg c/8h. Al octavo día muestra prolongación de TP y TTPA(figura1) sin sangrado. El 18vo día presenta hematemesis y descompensación por lo que rota antibióticos a meropenem 2g c/8h y vancomicina 1g c/6h. Dosaje de Factor V 1.1U/dl y detección de a-FV positivo. Paciente controla sangrado con ácido tranexámico y Factor VII recombinante activado por 7 días y posteriormente condicional. Se recabaron exámenes positivos para M.Tuberculosis e inicia tratamiento específico. Hasta la fecha no ha requerido nuevamente agentes bypass ni antifibrinolíticos pese a mantener títulos de inhibidor positivos.

Material y métodos: El PPP se obtuvo por doble centrifugación a 1500g durante 15min. Las muestras fueron procesadas inmediatamente o fraccionadas en alícuotas y congeladas a –20°C para su posterior análisis. Se usaron reactivos y equipo (BCS XP) Siemens: **TP** (Thromborel S); **TTPA** (Pathromtin SL); **TT** (BC Thrombin reagent); Fibrinógeno Método Clauss modificado (Multifibren U); **Determinación de factores** por método en una etapa (V, VII, X, VIII, IX, XI, XII). **LAC(dRVVT) screen/confirm**. **Pruebas de corrección** (TP, TTPA, Factores) no corrigieron con agregado de plasma normal (1:1). **Titulación del a-FV** usando como aporte de FV plasma humano.

Resultados: Hubo 16 determinaciones de rutina posteriores al inicio de Ceftriaxona, que se reporta asociada a presencia de a-FV. Resultados en la figura 2.

Conclusiones: La curva de dilución de FV mostró paralelismo por presencia del a-FV; y en los demás factores no hubo paralelismo por presencia del inhibidor lúpico y a-FV. El diagnóstico de a-FV fue confirmado al realizar su titulación. Podríamos concluir que el agente asociado a a-FV fue ceftriaxona ya que luego de su retiro disminuyó el título del inhibidor, además de presentar evolución clínica favorable, así mismo, se descartaron otras posibles causas.

	TP	TTPA	Fibrinógeno
1er día de Hosp.	56.6 U/dl	47 seg.	712 mg/dl
8vo día de Hosp.	18.9 U/dl	101 seg.	617 mg/dl
16to día de Hosp .	11.6 U/dl	147 seg.	612 mg/dl
18vo día de Hosp.	12.7 U/dl	100 seg.	533 mg/dl

Figura 1. Tiempo de protrombina (TP), Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)

PRUEBAS DE HEMOSTASIA	AL PRIMER EXAMEN	AL ALTA
TP	8.8U/dl; N:102.1; P+N:11.4	20.8U/dl; N:98.0; P+N:46.8
TTPA	140.6seg; N: 31.0seg; P+N:121.3seg	111.0seg; N:30.1seg; P+N:49.1seg
TT	15.4seg	18.0seg
Fibrinógeno	758.4mg/dl	522.7mg/dl
FV	1.1U/dl; N:93.6; P+N:2.1	3.8U/dl; N:90.5; P+N:14.9
FVII	1.8U/dl; N:91.1; P+N:3.1	103U/dl
FX	1.3U/dl; N:93.4; P+N:7.8	78.7U/dl
FVIII	12.5U/dl; N:95.6; P+N:8.8	206.5U/dl
FIX	2.5U/dl; N:96.0; P+N:9.9	98.5U/dl
FXI	1.9U/dl; N108.6; P+N:5.2	79.0U/dl
FXII	1.7U/dl; N:98.1; P+N:4.8	62.7U/dl
Russell screen	119.7seg	80.4seg
Russell confirm	57.0seg	58.5seg
Razón(P+N)	2.1 (0.8-1.27)	1.37 (0.8-1.27)
Curva de dilución FV	se observó paralelismo	se observó paralelismo
Curva de dilución demás factores	no se observó paralelismo	se observó paralelismo
Titulación de a-FV	512UB/ml	118.5UB/ml

Figura 2: Laboratorio de Hemostasia Especial

86

Análisis de distintos criterios y puntos de corte en la evaluación de ensayos de mezcla con plasma normal para el tiempo de protrombina.

Martinuzzo, ME[1, 2]; López, MS[1, 2]; Díaz, BG[1]; Berger, C[1, 2]; Barrera, LH[1, 3]

[1]Laboratorio Central/Sección Hemostasia, Hospital Italiano de Buenos Aires. CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, Capital Federal.
[2]Carrera de Bioquímica/Departamento de Bioquímica Aplicada, Instituto Universitario del Hospital Italiano. CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, Argentina.
[3]Carrera de Bioquímica/Departamento de Fisiología Aplicada, Instituto Universitario del Hospital Italiano. CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Recientemente se analizaron distintos criterios y puntos de corte (PC) para los ensayos de mezcla (EMez) con plasma normal (PN) del tiempo de protrombina (TP) expresado en segundos.

Objetivo: Analizar la performance de 4 criterios y sus PC para el análisis de EMez con PN de muestras de pacientes que presentan potencial efecto inhibitorio o deficiencias.

Métodos: Muestras: plasma citratado (0.11M) de pacientes recibiendo anticoagulantes con efecto inhibitorio: 9 Dabigatrán, 18 rivaroxabán, 15 apixabán, 1 HNF (2.5U/mL). Pacientes con deficiencia única (9 FVII, 6 FV, 1 FX,) o combinada de factores (9 hepatopatía, 2 deficiencia de Vit K y 15 recibiendo AVK).

TP y EMez: realizados en coagulómetros ACL TOP, con dos tromboplastinas de Werfen: recombinante humana, PT Recombiplastin 2G (PTRP) y de cerebro de conejo, PT Fibrinogen HS Plus (PTHS). PN =pool de plasma (>60 voluntarios sanos).

PC: 99 th percentilo de 60 donantes sanos, Curvas Roc o literatura. Criterios para evaluar corrección o no corrección: ver figura 1.

Estadística: Programa SPSS.23

Resultados: Los TP (seg) y %Act de muestras con deficiencia o inhibidor no presentaron diferencias significativas con ninguna tromboplastina.

Todos los criterios para EMez presentaron diferencias estadísticamente significativas entre muestras con inhibidor y deficiencia, con PTHS, p<0.0001, pero en solo 3/4 con PTRP, <0.0001, siendo no significativas para Raz Mez/N.

Las áreas bajo la curva ROC de Raz Mez/N fueron más bajas (PTHS 0.783, PTRP 0.559), pero elevadas para los otros criterios: 0.991, 0.996, 0.981 con PTHS y 0.984, 0.971, 0.935 con PTRP para %Corr, Dif% Act e ICA, respectivamente.

En tabla 1 se observan los datos de sensibilidad y especificidad de cada criterio y PC.

Conclusiones: La Raz Mez/N resulta inadecuada dada la baja sensibilidad y especificidad. La Dif %Act presenta muy baja sensibilidad para detectar inhibición y altísima especificidad para PC local, no hallándose datos comparativos en la literatura. Corroboramos que %Corr es un criterio con alta sensibilidad y especificidad utilizando el PC local por curva ROC que es similar a la literatura con ambas tromboplastinas. Para ICA verificamos buen perfil de respuesta con PC calculado localmente o por Curva ROC, pero con PC de literatura (15%) presenta muy baja sensibilidad. De acuerdo a estos datos, las herramientas más apropiadas para la evaluación de EMez de TP fueron %Corr e ICA. Sugerimos cálculo o verificación de los PC localmente.

Figura 1 Criterios utilizados para la evaluación de los EMez con PN del TP

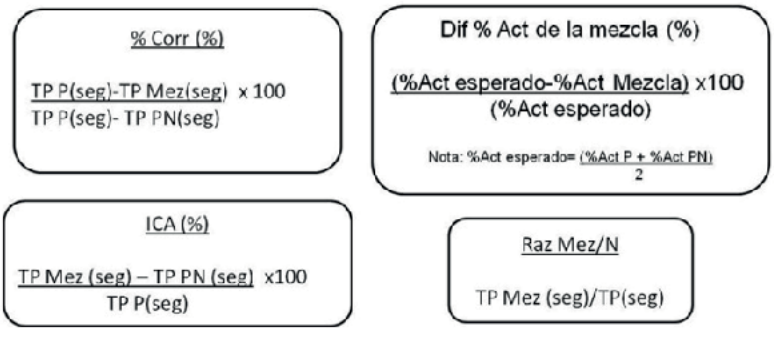


Tabla 1 Puntos de corte de cada criterio para determinar la presencia de efecto inhibitorio, especificidad y sensibilidad

Criterio	Fuente de corte ORIGEN	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
PTHS				
Raz Mez/N	99th: percentil donantes normales y literatura	>1,1	97,6	42,1
	Literatura	>1,2	97,1	58,4
Dif %Act (%)	99th: percentil donantes normales	>7,3	26,2	100
	97,5th percentil donantes sanos	>8,8	29,6	100
	Bibliografía	>10	14,7	100
% Corr TP (%)	Literatura	<70	97,6	97,4
	Mejor punto Curva ROC	<70	97,6	97,4
ICA (%)	99th: percentil donantes normales	>6,0	97,6	89,2
	Mejor punto Curva ROC	>5,5	85,1	97,3
	Literatura	>15	45,2	100
PTRP				
Raz Mez/N	99th: percentil donantes normales y literatura	>1,1	100	5,1
	Literatura	>1,2	47,5	58,4
Dif %Act (%)	97,5 y 99th: percentile donantes normales	>6,4	20	97,4
	Bibliografía	>10	7,5	100
% Corr TP (%)	Literatura	<70	100	89,7
	Mejor punto Curva ROC	<66	90	94,9
ICA (%)	99th: percentil donantes normales	>6,5	97,5	92,5
	Mejor punto Curva ROC	>10	90	89,7
	Literatura	>15	30	97,4

117

Parámetros de laboratorio y características clínicas de una serie de casos de hemofilia adquirida

Berger, CS[1, 2]; Genovesio, P[3]; Chuliber, F[4]; López, MS[1, 2]; Penchasky, D[4]; Privitera, V[4]; Martí, A[5]; Romañano, V[6]; Cataldo, F[4]; Martinuzzo, ME[1, 2]

[1]Laboratorio Central/Sección Hemostasia, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Argentina. [2]Carrera de Bioquímica/Departamento de Bioquímica Aplicada, Instituto Universitario del Hospital Italiano. CABA, Argentina. [3]Carrera de Bioquímica, Instituto Universitario del Hospital Italiano. Caba, Argentina. [4]Servicio de Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Argentina. [5] Servicio de Hematología, Hospital El Cruce-Néstor Kirchner. Pcia. de Buenos Aires, Argentina. [6]Laboratorio, Hospital El Cruce-Néstor Kirchner. Pcia de Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: la hemofilia adquirida (HA) es una enfermedad hemorrágica producida por autoanticuerpos específicos contra el factor VIII (FVIII). El laboratorio de Hemostasia desempeña un rol importante en su diagnóstico.

Objetivo: evaluar parámetros de laboratorio y características clínicas de una serie de casos de HA.

Materiales y métodos: estudio descriptivo, retrospectivo de una serie de casos de HA estudiados en un hospital de alta complejidad, período 2014-2024.

Evaluación al momento del diagnóstico: Laboratorio: APTT (APTT SP), FVIII (coagulométrico en una etapa, en 3 diluciones, APTT Synthasil), título del inhibidor (método de Bethesda), Índices tiempo y temperatura dependientes (ITyTD) del APTT y FVIII, Ensayos de Mezcla (EMez): razones mezcla/normal, ICA y % de corrección del APTT inmediato y postincubación 2 hs37°C (coagulómetro ACL TOP 500). Se registraron tipo y clasificación del sangrado según ISTH, y condiciones clínicas asociadas.

Estadística: software SPSS 23.

Resultados: la tabla I detalla las características clínicas y parámetros de laboratorio al momento del diagnóstico. La HA se presentó en individuos de ambos sexos, con medianas de edad >65, en ambos sexos. Muestras derivadas con datos clínicos incompletos 7/26. La mayoría de los pacientes presentó un sangrado mayor con predominio de hematomas extensos. Se registraron casos asociados a neoplasias, enfermedad autoinmune, embarazo/puerperio y sin patología subyacente. No se observaron diferencias al comparar APTT, FVIII y título según el tipo de sangrado y las condiciones clínicas. En EMez del APTT (tabla IIa), se observó corrección utilizando % de corrección más frecuentemente que ICA inmediatos, pero ninguno corrigió en los EMez postincubación teniendo en cuenta los tres criterios. Estudios de correlación en parámetros de laboratorio (tabla IIb): El APTT presentó una correlación moderada con la razón M/N inmediata y con el ICA y la razón M/N post incubación. El título del inhibidor presentó una correlación moderada con el ICA y razón M/N post incubación, siendo estadísticamente significativas pero menores con ambos parámetros inmediatos. El FVIII no presentó correlación con ningún otro parámetro evaluado.

Conclusiones: La serie de casos presentó características clínicas similares a la literatura, no correlacionando el tipo y severidad del sangrado con los datos de laboratorio. El APTT y FVIII no se correlacionaron con el título. Es importante conocer el comportamiento de las pruebas de laboratorio y de los EMez en HA. Un EMez inmediato que corrige con plasma normal o ITyT negativo no debe frenar el estudio del inhibidor anti FVIII.

Tabla I. Características clínicas y parámetros de laboratorio al momento del diagnóstico

Sexo	Femenino [%]	56
	Masculino (%)	44
Edad (años)*		72 [55 - 82]
Tipo de sangrado	Cutáneo extenso (%)	44
	Cutáneo extenso y sangrado en órgano (%)	20
	Sangrado en órgano** (%)	8
	Sangrado postquirúrgico (%)	4
	Sin datos***(%)	24
Clasificación del sangrado (ISTH)	Sangrado menor (%)	0
	Sangrado no mayor clínicamente relevante (%)	20
	Sangrado mayor [%]	80
	Sin datos ***(%)	20
Condiciones clínicas asociadas	Cáncer (%)	27
	Enfermedad autoinmune (%)	12
	Embarazo/puerperio (%)	12
	Otra (%)	4
	Ninguna (%)	19
	Sin datos***(%)	27
APTT (seg)*		90 [75,5 - 107,5]
FVIII (%)*		3 [0,5 - 4]
Título del inhibidor (Unidades Bethesda/mL)*		15,2 [3,95 - 67,7]
Índice Tiempo y Temperatura dependiente del APTT (%)*		29,2 [12,2 - 37,5]
Índice Tiempo y Temperatura dependiente del FVIII (%)*		75,8 [55,4 - 85]
Ensayo de mezcla inmediato del APTT	Razón mezcla/normal*	1,6 [1,3 - 1,77]
	ICA (%)*	17,8 [10,4 - 28,7]
	% Corrección del APTT (%)*	70,9 [56,4 - 82,5]
Ensayo de mezcla postincubación del APTT	Razón mezcla/normal*	2,1 [1,74 - 2,82]
	ICA (%)*	35,7 [26 - 52,9]
	% Corrección del APTT (%)*	46,8 [24,4 - 60,8]
Hematocrito (%)*		27,9 [21,0 - 33,9]

*Valores expresados en medianas y rango intercuartil. **Sangrado en órganos: gastrointestinal, genito-urinario, retroperitoneal, cerebral. ***Sin datos: por ser derivaciones de otros centros sin resumen detallado de las características clínicas de los pacientes como para poder clasificarlas.

Tabla II Parámetros de Laboratorio en la serie de HA

a) Resultados de los ensayos de mezcla del APTT inmediato y post incubación

	Ensayo de mezcla inmediato del APTT			Ensayo de mezcla post incubación del APTT		
Parámetro	Razón M/N	ICA (%)	% Corrección del APTT (%)	Razón M/N	ICA (%)	% Corrección del APTT (%)
Punto de corte	1.16	12	70	1.16	12	70
% de pacientes que no presentan corrección	100	72	40	100	100	100

b) Estudios de correlación entre parámetros de laboratorio expresados como coeficiente de correlación Rho de Spearman (p)

	APTT	FVIII	Título del inhibidor	ICA inmediato	ICA postincubación	Razón M/N inmediato	Razón M/N postincubación	ITyTD APTT	ITyTD FVIII
APTT	-	-0,325 (0,122)	0,288 (0,162)	0,202 (0,343)	**0,576 (<0,01)**	**0,612 (<0,01)**	**0,774 (<0,01)**	0,309 (0,133)	0,366 (0,072)
FVIII	-	-	0,065 (0,343)	-0,271 (0,201)	-0,918 (0,130)	-0,286 (0,171)	-0,164 (0,443)	-0,089 (0,324)	-0,006 (0,98)
Título del inhibidor	-	-	-	**0,691 (0,015)**	**0,737 (<0,01)**	**0,513 (0,01)**	**0,545 (<0,01)**	0,165 (0,5)	0,148 (0,481)
ICA inmediato	-	-	-	-	0,369 (0,078)	**0,863 (<0,01)**	0,403 (0,051)	-0,343 (0,109)	-0,145 (0,496)
ICA postincubación	-	-	-	-	-	**0,485 (0,02)**	**0,870 (<0,01)**	**0,611 (0,045)**	**0,496 (0,012)**
Razón M/N inmediato	-	-	-	-	-	-	**0,563 (<0,01)**	-0,08 (0,715)	0,07 (0,744)
Razón M/N postincubación	-	-	-	-	-	-	-	**0,470 (0,021)**	**0,527 (<0,01)**
ITyTD APTT	-	-	-	-	-	-	-	-	**0,676 (<0,01)**

19 Evaluación de la Fracción de plaquetas inmaduras (IPF) como pronóstico de recuperación en el recuento plaquetario de pacientes con Dengue

Pagliaro, ME[(1)]; Cuello, R; Ficco, M; Anguiano, V

[(1)]Laboratorio de Hematología y Hemostasia, CEMIC. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

La trombocitopenia es una complicación común en la enfermedad por dengue, siendo causada por destrucción perisférica de plaquetas y por supresión de la hematopoyesis debido a infección de los progenitores hematopoyéticos. La fracción de plaquetas inmaduras (IPF) representa el porcentaje de plaquetas inmaduras, jóvenes y reticuladas, liberadas a sangre perisférica dentro de las 24 hs, por sobre el total plaquetario . Su medición refleja indirectamente la trombopoyesis y es útil para predecir la recuperación plaquetaria.

Objetivo: Medir el IPF en el nadir plaquetario (NP) de pacientes infectados con dengue para analizar: si está aumentado respecto al valor de nuestra población ambulatoria verificado con anterioridad; si difiere de acuerdo a cuán baja es la plaquetopenia alcanzada; si existe algún tipo de correlación entre los valores iniciales de IPF y el grado de recuperación en el recuento plaquetario al momento del alta.

Metodología: Se analizaron hemogramas seriados de 55 pacientes adultos (26 hombres (H)/ 29 mujeres (M)) diagnosticados con dengue que durante un mes concurrieron al hospital para control hematológico. Se midieron plaquetas e IPF (Sysmex XN300, Roche) determinándose el recuento mayor y menor de plaquetas. Se analizó estadísticamente mediante test Wilcoxon (Mann-Whitney)

Resultados: 75% pacientes: NP menor a 100 mil/mm^3 (media: 73mil/mm^3) con IPF: 10.6

25% pacientes: NP mayor a 100 mil/mm^3 (119mil/mm^3) con IPF: 7.5.

Diferencia: p 0.0194

En ambos, el valor de IPF duplica el límite superior del valor de referencia (VR): H:0.2-5.7/ M: 0.4-4.2

IPF discriminado por sexo: Se verificó cuánto se incrementó la media en cada grupo. Tabla (1)

Incremento plaquetario final: Se analizó el promedio de las diferencias para cada paciente. Tabla (2)

Conclusión: Los valores de IPF estuvieron por encima del rango de referencia. Se observó que cuanto menor era el NP, mayor era el IPF en forma estadísticamente significativa y mayor era el incremento plaquetario final, a pesar de que los valores de recuento alcanzados fueron similiares. Estos resultados predecirían un aumento adecuado en la trombopoyesis que se vio reflejado en la normalización de los valores plaquetarios en todos los pacientes. Restaría determinar si a medida que se incrementa el IPF se reducen los días necesarios para la recuperación plaquetaria.

(1)	H		M	
NP/mm^3	< 100mil	>100mil	<100mil	>100mil
IPF	12.1	9.6	9.4	6.1
p25/p75	8.6/15	7.0/9.5	7.1/10.7	7.8/14.9
Veces Incrementado	4.5	3.5	4.9	3.2

(2)	IPF mayor al VR		IPF mayor al doble del VR
NP/mm^3	< 100mil	>100mil	<100mil
Incremento plaquetario/mm^3	139mil	82mil	140mil
Valor plaquetas alcanzado/mm^3	217 mil	204mil	212mil

22

Fracción inmadura de plaquetas como predictor de engraftment plaquetario en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Cantillo, A[(1)]; Palmer, S[(1)]; Mastrulli, M[(2)]; Ceresetto, J[(1)]; Bertoncin, A[(2)]; Vila Melo, L[(2)]; Stemmelin, G[(1)]

[(1)]Servicio de Hematología, Hemoterapia y Trasplante de Médula Ósea, Hospital Britanico de Buenos Aires. CABA, Argentina. (2)Servicio de Laboratorio Central, Hospital Britanico de Buenos Aires. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La fracción inmadura de plaquetas (IPF) es un valor que indica el porcentaje de plaquetas reticuladas en la circulación sanguínea. Se considera un marcador no invasivo de la actividad megacariocitopoyética medular, lo que podría tener una implicancia clínica significativa en el manejo de pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Predecir la recuperación de plaquetas en estos pacientes podría permitir una gestión óptima de las transfusiones de plaquetas.
Objetivo: Evaluar la IPF como biomarcador predictor del engraftment plaquetario en pacientes con TCPH y determinar umbrales específicos de IPF que puedan predecir esta recuperación. Metodología: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo que incluyó a doce pacientes adultos consecutivos sometidos a TCPH, de los cuales 6 fueron alogénicos y 6 autólogos. La IPF se midió utilizando citometría de flujo (analizador Sysmex XN-1000) desde el día 0 del trasplante hasta el engraftment de plaquetas, definido como recuento de plaquetas ≥20000/µL sin transfusiones durante 7 días. Se utilizaron 20 adultos sanos para verificar el rango normal (1.0-7.3%). El análisis estadístico se realizó mediante regresión lineal simple, correlación de Spearman y análisis de curva ROC. Resultados: En el 92% de los pacientes (11/12) la IPF aumentó en los días post-TCPH con respecto al valor basal (día 0); la media de este incremento fue del 4% en TCPH autólogos y se produjo 2 días antes del engraftment plaquetario. En los TCPH alogénicos la IPF media fue del 5.3% y este aumento ocurrió entre 4 a 8 días antes del engraftment de plaquetas. El análisis de curva ROC demostró que un valor de IPF ≥4.1% (AUC: 0.888) en TCPH autólogos y ≥2.7% (AUC: 0.905) en alogénicos predice la recuperación plaquetaria. La sensibilidad y especificidad del análisis de curva ROC fue del 83% y 79% para TPCH autólogos y 91% y 79% para TCPH alogénicos, respectivamente. Se encontró una asociación significativa entre el aumento de la IPF y el recuento plaquetario después del TCPH, tanto en autólogos ($r = 0.480$, $p < 0.001$) como alogénicos ($r = 0.313$, $p < 0.001$). Por cada aumento del 1% en la IPF se observó un incremento en el recuento plaquetario entre 6900 a 8880/µL.
Conclusiones: La IPF demostró ser un predictor eficaz de la recuperación plaquetaria en pacientes con TCPH autólogos y alogénicos, permitiendo considerar su potencial en la optimización del uso de transfusiones de plaquetas. Está en marcha un estudio prospectivo para validar estos hallazgos.

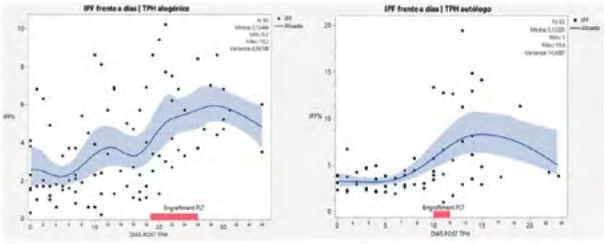


Tabla 1. Características de pacientes. Fracción inmadura de plaquetas como predictor de engraftment en TPH

	Alogénico Media (rango)	Autólogo Media (rango)
n	6	6
Mediana edad, años, rango	33 (18-54)	56 (40-66)
Sexo (F/M)	4/2	2/4
Enfermedad		
LMA	2	0
LLA	1	0
LH	1	0
HPN	1	0
AA	1	0
MM	0	6
Fuente		
SP	5	6
MO	1	0
Tipo de donante		
Hermano HLA idéntico	1	0
No relacionado HLA idéntico	2	0
Haploidéntico	3	0
Autólogo	0	6
Régimen condicionante		
TBI + Cy	2	0
TBI + Flu	1	0
Bu + Flu	1	0
TBI + Flu + Cy	1	0
Bu + Flu + Cy	1	0
Melfalan	0	6
Profilaxis de EICH		
CyPT + CSA + MMF	3	0
ATG + CSA + MTX	2	0
ATG + CyPT + CSA + MMF	1	0
IPF, número de mediciones	n=90	n=65
IPF% media	3.72 (0.2 - 10.2)	5.13 (1 - 19.4)
IPF% basal	1.9 (0.3 - 3.8)	3.6 (2.3 - 6.7)
IPF% media sin engraftment	2.7 (0.2 - 8.1)	2.6 (2.2 - 3.5)
IPF% con engraftment	5.2 (1.7 -10.2)	7.7 (1.7 - 19.4)
IPF% media del basal al engraftment	4 (1 - 8.6)	5.3 (0.2 - 10.2)
Días de inicio de aumento de IPF, min	14 (8 - 12)	7.5 (5 - 10)
Días de inicio de aumento de IPF, max	19 (11 - 28)	12 (10 - 14)
Días de seguimiento	14 (1 - 36)	8.5 (0 - 29)
Media de recuento de plaquetas (µL)	50960 (4000-219000)	74680 (4000-253000)
Engraftment de plaquetas (días)	20 (14 - 28)	11 (10 - 12)

M: masculino, F: femenino, AA: anemia aplásica, HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna, LH: linfoma de Hodgkin, LLA: leucemia linfoblástica aguda, LMA: leucemia mieloblástica aguda, MM: mieloma múltiple, SP: sangre periférica, MO: médula ósea, Cy: ciclofosfamida, TBI: irradiación corporal total, Flu: fludarabina, Bu: busulfan, ATG: timoglobulina antitimocito, CSA: ciclosporina, MMF: micofenolato de mofetilo, CyPT: ciclofosfamida post trasplante, MTX: metotrexate.

46

Inhibición de la producción autócrina de RANTES como mecanismo causal de la inhibición de la producción de proplaquetas y alteración del citoesqueleto de megacariocitos inducida por Anagrelide

Cellucci, AS[(1)]; Yañuk, DB[(1)]; Lev, P[(1)]; Glembotsky, AC[(1)]; Goette, NP[(2)]; De Luca, G[(1)]; Kamiya, LJ[(1)]; Paredes, EN[(1)]; Heller, PG[(1)]; Marta, RF[(1)]

[(1)]Hematología Investigación, Instituto de investigaciones Médicas (IDIM), UBA-CONICET. CABA, Argentina.
[(2)]Hematología Investigación, Instituto de investigaciones Médicas (IDIM), UBA. CABA, Argentina.
Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Previamente demostramos aumento del tamaño plaquetario y alteración de la estructura microtubular en plaquetas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas Phi-negativas, tratados con Anagrelide (ANA). Considerando que los microtubulos participan en la formación de proplaquetas (PP, estructuras que originan las plaquetas), evaluamos el efecto de ANA durante la trombopoyesis en megacariocitos (MK) normales cultivados a partir de células CD34+ de sangre de cordón umbilical. ANA indujo disminución de la formación de PP y aumento del tamaño de swellings y tips (engrosamientos a lo largo y en el extremo de las PP, respectivamente). El estudio del citoesqueleto (inmunofluorescencia) demostró que ANA induce desorganización de microtúbulos, lo que altera la elongación de PP, y disminución de la polarización de actina, necesaria para la formación del sistema de demarcación de membrana que da origen a las PP. Mediante análisis bioinformático (GEO database: GSE60621) seleccionamos a RANTES como gen de interés down-regulado por ANA y confirmamos disminución de su expresión por qPCR en nuestro sistema.

En el presente estudio, evaluamos si la disminución de RANTES es la responsable de los efectos producidos in vitro por ANA.

Se midió RANTES (ELISA) en el medio condicionado de cultivo de MK observándose su liberación (producción endógena), que disminuye en presencia de ANA (Rangos señalados Wilcoxon, p=0.05). Además, MK cultivados en presencia del bloqueante del receptor de RANTES (Maraviroc), sufrieron inhibición de la formación de PP. Estos resultados demuestran una estimulación autócrina de RANTES sobre la formación de PP que es inhibida por ANA.

Se cultivaron MK en presencia de ANA, con y sin el agregado de RANTES. Esta quemoquina indujo reversión parcial de la inhibición del recuento de PP (Test t apareado, $p< 0.01$) y corrección del diámetro de tips y swellings aunque sin alcanzar significación estadística. Además, redujo las anormalidades en la estructura microtubular (Test t apareado, $p<0.05$) y aumentó el porcentaje de MK con actina polarizada (Rangos señalados de Wilcoxon apareado, $p<0.05$). La reversión de la inhibición de la formación de PP y de las alteraciones de todos los parámetros de la estructura del citoesqueleto evaluados en presencia de RANTES exógeno, sugiere que la disminución de la transcripción de RANTES y la consecuente disminución de su liberación inducida por ANA es, al menos en parte, responsable de las anormalidades observadas en los MK. Estas alteraciones podrían tener lugar en los pacientes tratados con ANA, provocando el aumento del tamaño plaquetario observado.

81 Trombocitopenia familiar con predisposición a Leucemia (FPD/AML). Presentación de un caso

Rubin, F[(1)]; Alberto, MF[(1)]; Fazio, P[(2)]; Analía, SL[(3)]

[(1)]*Hemostasia y Trombosis, Academia Nacional de Medicina. Capital Federal, Capital Federal.*
[(2)]*Hematologia, Hospital San Martin. La Plata, Argentina.*
[(3)]*Hemostasia y Trombosis, Academia Nacional de Medicina. Capital Federal, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: Las trombocitopatías son un conjunto de entidades heterogéneas, complejas y poco frecuentes, que requieren métodos diagnósticos de difícil acceso y ejecución. Se ha visto en algunos de estos pacientes, una tendencia al desarrollo de neoplasias hematológicas.
En años recientes ante el surgimiento de técnicas de secuenciación masiva, tales como el Next Generation Sequencing (NGS), se han identificado variantes genéticas que vinculan ciertos trastornos plaquetarios con el desarrollo de enfermedades oncohematológicas. Los principales genes implicados en estas entidades son el RUNX1, el ETV6 y el ANKRD26.
Materiales y métodos: La agregación plaquetaria en vitro fue estudiada en PRP por el método de Born y se midió de manera concomitante la liberación plaquetaria con un lumi-agregómetro (CHRONO-LOG®). Para los estudios de citometría de flujo se utilizó un citómetro FACScan (Becton Dickinson).
Caso clínico: Paciente de 26 años estudiada por primera vez en el año 2019 en el servicio de Hemostasia y Trombosis por presentar sangrado abundante. La paciente presentaba un ISTH/BAT Score de 15. Como antecedente familiar, presentaba un hermano fallecido a los 24 años de Leucemia Mielocítica Aguda. Los padres y la hermana menor de la paciente no presentaban historia de sangrado.
En los estudios realizados se halló una trombocitopenia leve con macroplaquetas, adhesividad plaquetaria disminuida, agregación plaquetaria disminuida, ausencia de agregación secundaria y liberación plaquetaria. Disminución de la marcación con mepacrina por citometría de flujo (fig. 1). Se realiza el diagnóstico de Síndrome de Pool de Depósito Plaquetario.
La paciente evoluciona con citopenias progresivas. Se realiza un aspirado y una biopsia de médula compatibles con mielodisplasia. Fallece en febrero de 2023 tras el desarrollo de una neutropenia febril. Se realizó un estudio de secuenciación genética hallando una mutación para el gen RUNX-1.
Discusión: En esta familia podemos observar la variabilidad de presentaciones clínicas y genéticas de las mutaciones de RUNX-1 en línea germinal. El primero de los tres hijos falleció de Leucemia Mieloide Aguda antes de ser estudiado genéticamente. Nuestro caso índice, desarrolló un síndrome mielodisplásico. La tercera hija de la familia fue secuenciada sin hallazgo de la mutación familiar. Se presenta el caso familiar como ejemplo de expresión genotípica y fenotípica de la mutación del gen de RUNX-1 en línea germinal.

Figura 1: Agregación y liberación plaquetaria por Lumiagregometría. Marcación de gránulos densos con Mepacrina por CMF

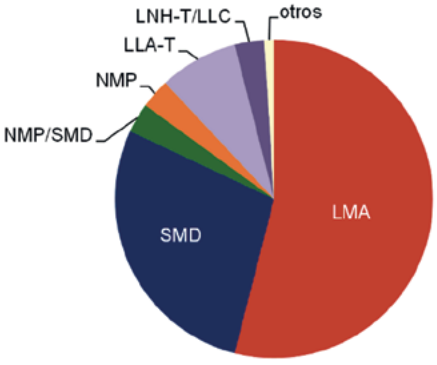
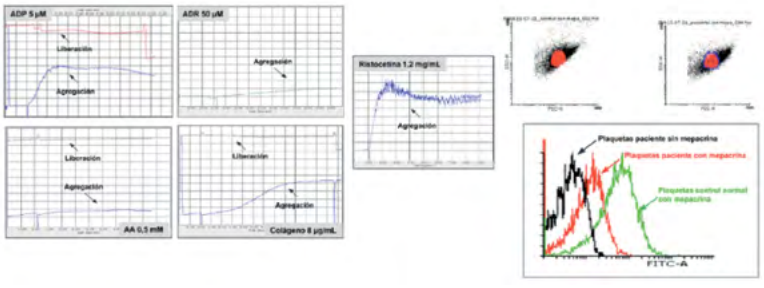


Figura 2: Distribución de las enfermedades oncohematológicas relacionadas con mutaciones en el gen RUNX-1.



85

Trombocitosis reactiva en pacientes con diagnóstico de Dengue. Una condición a tener en cuenta.

Martorell, C[(1)]; Beligoy, LE[(1)]; Moscatelli, M[(1)]; Quijano, S[(1)]; Fernandez, AA[(1)]; Langton, S[(1)]

[(1)]HEMATOLOGIA, Hospital Julio C. Perrando. RESISTENCIA, ARGENTINA.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El dengue es una enfermedad viral, endémica del noreste argentino, que puede presentar un cuadro clínico leve o evolucionar hacia una fiebre hemorrágica. La hemoconcentración con la consecuente plaquetopenia y leucopenia son parámetros que caracterizan a esta enfermedad. Se han reportado casos donde se evidencia trombocitosis reactiva, producida por a la elevación de la trombopoyetina y el aumento de la actividad sobre el receptor de trombopoyetina debido al proceso infeccioso/inflamatorio. A continuación describimos, dos pacientes con diagnóstico positivo para dengue que presentaron trombocitosis.

Caso 1: Paciente masculino de 72 años con antecedentes de PTI diagnosticada en 2022, que realizo múltiples esquemas de tratamiento, actualmente con Eltrombopag. Presentó en febrero de 2024 infección por Dengue, concurre a control, apróxidamente 9 días posterior al inicio del cuadro,evidenciándose en laboratorio de rutina trombocitosis (935.000/mm2) sin otra signo-sintomatología asociada. Se decide suspender Eltrombopag y mantener conducta expectante. Se constató persistencia de trombocitosis por aproximadamente 4 semanas (cuadro 1), sin presentar eventos clínicos y posterior descenso abrupto del recuento plaquetario, se reinicia con Eltrombopag.

Caso 2: Paciente de 23 años con antecedente de Linfoma d Hodgkin variante escleronodular, con buena respuesta a tratamiento de 1ra línea ABVD en 2022. Durante febrero de 2024 presentó infección por Dengue, constatándose en un laboratorio posterior a evento agudo, elevación de plaquetas (558.000/mm3). Se mantuvo conducta expectante. Se evidenció descenso y estabilización de las mismas (cuadro 2). No se pudo constatar el periodo de persistencia debido a que el control fue 3 meses posteriores, donde presentaba laboratorio dentro de rangos normales.

Conclusión: Ambos pacientes presentaron elevación de número de plaquetas posteriores a un cuadro agudo de dengue. En la literatura se reportan múltiples casos, donde hay elevación del recuento de plaquetas en los días 8-9 post infección, en nuestros pacientes podríamos estimar que se encontraban en ese rango de tiempo. A pesar de tratarse de una reacción rara, hay que tener en cuenta la eventual elevación de las plaquetas y realizar un seguimiento cercano para prevenir complicaciones de la misma.

Cuadro 1:



Cuadro 2:



133

Ausencia de recuperación de trombocitopenia luego de infección por Dengue: posibles causas y abordajes terapéuticos

Cordoba, A[(1)]; Golglid, S[(1)]; Beligoy, L[(2)]; Fassi, D[(3)]; Acuña, A[(1)]; Bandin, M[(1)]; Antelo, G[(1)]

[(1)]Hematologia, Sanatorio Anchorena. San Martin, Argentina.
[(2)]Hematologia, Hospital Julio C Perrando. Ciudad de Resistencia, Argentina.
[(3)]Hematologia, Clinica de la Esperanza. Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

El dengue es una enfermedad viral importante en términos de morbilidad y mortalidad. En Argentina hubo un incremento significativo en los últimos años, notificando 250.000 casos en el primer trimestre del 2024, con una incidencia de 573 casos cada 100.000 habitantes.
La enfermedad presenta trombocitopenia que resuelve en un promedio de 72 hs. Se han detectado casos donde la citopenia persiste luego del día 10 de la primoinfección. La trombocitopenia prolongada puede acompañarse de alteraciones de la Hb y leucocitos. En la bibliografía internacional son varios los mecanismos patogénicos propuestos.
Presentamos una cohorte multicéntrica de 5 casos desde enero a junio 2024 en la que la trombocitopenia persistió en pacientes previamente sanos.

Objetivo:
Exponer nuestra experiencia en la presentación clínica, evolución y trombocitopenia persistente en pacientes con infección por dengue y esbozar los posibles mecanismos patogénicos.

Resultados:
Edad de presentación: 15 a 83 años (promedio 58). Sexo: 3/5 femenino. En promedio la trombocitopenia apareció 6 días después de la infección con una media de la duración de 103 dias en sexo masculino y 57 en femenino. En 4 pacientes los recuentos de plaquetas fueron menores a 35.000 coincidentes con sangrado mucocutáneo. No hubo otra alteración en el hemograma, parámetros de Dengue grave ni CID. En todos los pacientes se descartaron causas extramedulares. Se realizó biopsia de médula ósea en un solo paciente por edad (83 años), trombocitopenia severa y escasa respuesta terapéutica; no se evidenció incremento del número de megacariocitos o alteraciones morfológicas, con citometría y citogenético normales. Tratamiento: transfusiones de plaquetas sin respuesta (1); gammaglobulinas endovenosas con recuentos posteriores > 50.000 (1). Tres pacientes recibieron corticoides con ascenso de los recuentos a niveles de seguridad de 50.000 plaquetas. Dos de ellos volvieron a presentar descenso plaquetario y uno volvió a requerir corticoides con respuesta inicial y nueva recaída posterior. Este último paciente inició recientemente Eltrombopag.

Conclusiones: En nuestra población no se encontraron factores personales (sexo, edad) o alteraciones del hemograma asociados a la persistencia de trombocitopenia. En relación a la presentación clínica, no se evidenció asociación con dengue grave. Todos los pacientes que recibieron corticoides tuvieron respuesta y el paciente que recibió gammaglobulinas presentó ascenso plaquetario transitorio, lo que sugiere un mecanismo inmunológico subyacente desencadenado por la infección viral. Si bien el número de pacientes y el tiempo de seguimiento es escaso, una evolución atípica de la trombocitopenia por Dengue obliga a descartar otras patologías concomitantes con la infección.

13

Síndrome de plaquetas pegajosas. A propósito de un caso clínico

Donlo, LE[(1)]; Iglesias Varela, ML[(1)]; Moro, J[(1)]; Siracusa, M[(1)]; Maggi, L[(1)]

[(1)]Hemostasia, Laboratorio Rossi. CABA, Argentina.

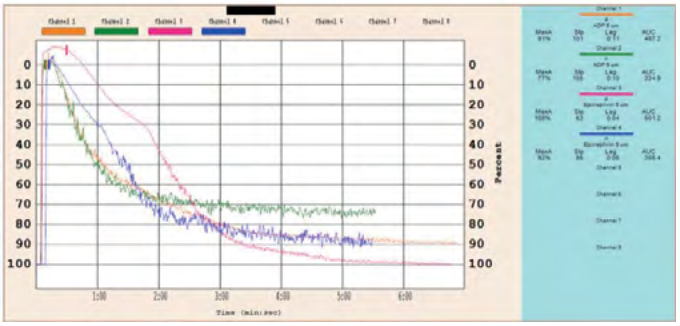
Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El síndrome de plaquetas pegajosas es una trombofilia hereditaria de carácter autosómico dominante, caracterizada por un aumento in vitro de la agregación plaquetaria en respuesta a bajas concentraciones de adrenalina y/o adenosina difosfato (ADP). Este fenómeno se manifiesta clínicamente como un estado protrombótico, tanto arterial como venoso. Según el patrón de agregometría plaquetaria con diferentes concentraciones de adrenalina y ADP, se reconocen tres formas del síndrome: tipo I (hiperagregación plaquetaria con adrenalina y ADP), tipo II (hiperagregación plaquetaria con adrenalina sola) y tipo III (hiperagregación plaquetaria con ADP sola).
Las manifestaciones clínicas del síndrome incluyen predisposición a trombosis arteriales o venosas, que pueden presentarse como isquemia coronaria o cerebral, isquemia de vasos retinianos y trastornos de la microcirculación placentaria. Estas últimas pueden asociarse con restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia, eclampsia y pérdidas fetales. El diagnóstico se realiza mediante pruebas de agregación plaquetaria,demostrando la hiperagregación inducida por pequeñas dosis de adrenalina y/o ADP.
Caso clínico: Paciente masculino de 29 años de edad, con solicitud de agregación plaquetaria debido a episodios de sangrado de encías y epistaxis. En el interrogatorio dirigido, refiere antecedente familiar (padre) con accidente cerebrovascular (ACV) e hiperagregación plaquetaria.

Materiales y métodos: Se obtuvo sangre del paciente luego de un reposo de 30 minutos, la toma de muestra debe ser sin trauma , se recolectó en tubos de citrato de sodio 3.2% Se realizó la prueba de agregación plaquetaria utilizando el equipo Chronolog 490 4+4. Se emplearon los siguientes agonistas: colágeno, ácido araquidónico, ADP, adrenalina y ristocetina. Como control normal, se utilizó el plasma de un individuo normal y se cuenta con controles de calidad externos (CAP).
Resultados: Se observó una agregación plaquetaria aumentada en respuesta al agonista adrenalina 5 µM, con agregación aumentada también para las diluciones de adrenalina 1.25 µM y 0.5 µM. La agregación fue normal para el agonista ADP 5 µM, ausente para la dilución de ADP 1.0 µM y ausente para la dilución de ADP 0.5 µM. La agregación plaquetaria fue normal para el resto de los agonistas evaluados. Este paciente presentaría el síndrome de plaqueta pegajosa tipo II, caracterizado por hiperagregación plaquetaria inducida solo por adrenalina.
En el frotis de sangre periférica se observan plaquetas en acúmulos.
Conclusiones: El síndrome de plaquetas pegajosas es una trombofilia hereditaria poco conocida por muchos médicos. Sin embargo, con un diagnóstico oportuno, se pueden prevenir o minimizar los riesgos inherentes a esta condición.





31

Agregación plaquetaria, un "gold standard" desafiante. Experiencia en nuestro país.

Arrieta, MV[(1)]; Medina, MF; Fornasiero, L; Frontroth, JP; Guglielmone, H; Schattner, M; Bendazon, R; Pozner, RG; Alberto, M; Heller, P; Glembotsky, AC

[(1)]Grupo de Trabajo "Aspectos Fisiopatológicos de las Plaquetas" - Grupo CAHT. Bs. As, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La agregación plaquetaria por transmisión de luz (LTA) es considerada el "gold standard" para el estudio de la función plaquetaria. Se basa en la medición del cambio en la transmitancia de una muestra de plasma rico en plaquetas (PRP) que aumenta cuando se forman agregados plaquetarios en respuesta a diferentes agonistas. Existen otros métodos en PRP o sangre entera (SE), como impedancia y citometría de flujo, pero al igual que en la LTA el proceso se ve afectado por variables pre-analíticas y analíticas, por lo que debe ser realizado por personal experto.

Objetivo: Recopilar la experiencia de los diferentes centros del país que realizan agregación plaquetaria, a fin de unificar criterios para optimizar la metodología utilizada.

Materiales y Métodos

Estudio descriptivo, observacional con datos obtenidos a través del diseño de una encuesta digital, difundida a socios del Grupo CAHT e instituciones de salud pública y privada de Argentina.

Resultados: Participaron 18 laboratorios. Etapa pre-analitica: previo a la extracción todos los laboratorios indican ayuno y suspensión de la ingesta de AINES u otros inhibidores de la función plaquetaria, un 65% indica reposo y 75% no fumar ni tomar café Procesamiento de las muestras: luego de obtenerlas por venopunción utilizando solo primera jeringa (12/20) o segunda jeringa (8/20), el 65% de los centros usan citrato de sodio 3,2% como anticoagulante, 100% procesa la muestra dentro de las 4 hs. post-extracción y un 90% realiza un control normal en paralelo. Sólo 4/16 realizan lumiagregometría y 2 SE, el resto LTA. Los agonistas más frecuentemente utilizados son: ácido araquidónico, ADP, epinefrina, colágeno y ristocetina. En el caso de muestras con recuento de plaquetas bajo y macroplaquetas, 50% de los centros obtienen el PRP por sedimentación. Informe de resultados: 12 centros informan la respuesta como % de agregación máxima utilizando un rango de referencia, 3 centros comparando con el control normal del día, 13 también realizan informe cualitativo y 10 adjuntan una conclusión.

Conclusión: Los resultados demuestran una buena adherencia al protocolo vigente de la ISTH (Cattaneo et al. JTH 2009), pero también resaltan la necesidad de unificar criterios para la mejora de la técnica. Estos hallazgos nos ofrecen una oportunidad para colaborar entre los distintos centros conformando una red de consultas, donde se puedan compartir experiencias, resolver desafíos y contribuir a la mejora continua de la evaluación de la función plaquetaria en el país.



38

Evaluación de la funcionalidad plaquetaria en un Laboratorio de Referencia en Hemostasia de la Provincia de Corrientes

Erro, G[(1)]; Cardozo, C[(1)]; Lanari Zubiaur, E[(1)]; Sanchez, R[(1)]

[(1)]Hematologia, Dr J.R.Vidal. Corrientes, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: Las alteraciones de la hemostasia primaria se manifiestan con sangrado muco cutáneo leve o moderado con petequias, equimosis simétrica y difusa tipo gingivorragia, hemoptisis ó sangrado inmediato secundario a un trauma o cirugía. Las alteraciones de la hemostasia secundaria son generalmente hematomas musculares con grandes equimosis, hemorragias articulares, retroperitoneales ó viscerales y producen un sangrado en horas o días posterior a un trauma o cirugía.

Objetivos. Evaluar el porcentaje de pacientes que presentaron alteraciones de la funcionalidad plaquetaria de acuerdo a edad, sexo y grupo sanguíneo. Verificar si existe una correlación entre síntomas y funcionalidad plaquetaria, déficit de factores y grupo sanguíneo según grupo etario.

Materiales y métodos. Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo,observacional que incluyo 301 pacientes que acudieron al Laboratorio del Servicio de Hematología desde abril 2022 a mayo 2024. Se realizó en todos los casos hemograma completo, coagulograma, recuento de plaquetas, frotis de sangre periférica, dosaje de factores y agregación plaquetaria. Los valores de referencia se establecieron localmente. El equipamiento utilizado para hemostasia primaria: CHRONO-LOG Model 490 de 4 canales, para hemostasia secundaria: Sysmex CA 600 y para el hemograma: Mindray BC 5200. Para evaluar la correlación se utilizó el test X2 .La población estudiada se clasifico de acuerdo al rango etario en 4 subgrupos, sexo biológico, grupo sanguíneo y motivo de consulta.

Resultados. 96 pacientes (31,8%) presentaron alteración de la funcionalidad plaquetaria. 17 (5.6%) déficit de algún factor de la coagulación. 178(59.1%) presentaron hematomas espontáneos, petequias y equimosis; 91(30.2%) metrorragia, sangrado anormal post exodoncia, post parto, post quirúrgico, gastrointestinal; 26(8.6%) tenían diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas y 6(1.9%) PTI en remisión. 151(50.1%) pertenecían al grupo 0.Al analizar el perfil de funcionalidad plaquetaria de acuerdo a los distintos rangos etarios encontramos;≤ 10 se analizaron 19(6.3%),13(4.3%) mujeres y 6(1.9%) varones.12 (3,9%)presentaron un perfil alterado. De 11 a 17 años se analizaron 44(14.6%), 33(10.9%) mujeres y 11(3.6%) varones. 13 (29,5%) tenían perfil alterado. Siendo ristocetina el más alterado 8(18,8%).De 18 a 50 años se analizaron 160 (53.1%), 132(43.8%) mujeres y 28(9.3%) varones. 46(28,7%), de los cuáles 24(15%) tenían alterada la respuesta a ristocetina. De 51 a 82 años se analizaron 78(25.9%) 53(17.6%) mujeres y 25(8.3%) varones. 25(32%) agonistas débiles alterados 9(11,5%).

Conclusiones. 96(31,8%) pacientes con manifestaciones clínicas presentaron hipofuncionalidad plaquetaria, 17 (5.6%) déficit de algún factor de la coagulación. La agregometria es una herramienta útil para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con desordenes hemorrágicos.

67 Síndrome de pool de depósito (SPD) y disminución de la expresión del receptor plaquetario del colágeno GPVI, transitorios, en una paciente con síndrome hemorrágico.

Alberto, MF[(1)]; Hernández Ariza, SA[(1)]; Castera, S[(1)]; Ingratti, M[(1)]; Fochesato, MM[(1)]; Blanco, A[(1)]; Sánchez Luceros, A[(1, 2)]

[(1)]*Departamento de Hemostasia y Trombosis, IIHEMA-ANM. CABA, Argentina.*
[(2)]*Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, IMEX-CONICET-ANM. CABA, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Describimos a una paciente (26 años) que concurrió para estudios de laboratorio en noviembre de 2022. Si bien presentaba antecedentes de sangrado (ISTH-BAT=6), en la consulta refirió una percepción de aumento del sangrado (hematomas, menorragia) posteriores a la administración de la vacuna BBIBP-corV (SinopharmR) (dos dosis:19-7-2021 y 29-08-2021) que mejoraron post tratamiento con anticonceptivos.

En la Tabla y las Figuras 1a y b, se consignan los resultados de laboratorio realizados entre 11-2022 y 09-2023. Noviembre de 2022:recuento de plaquetas (RP), TP, TTPA, FI, FVIII, VWF:Ag, VWF:RCo y tiempo de lisis de euglobulinas normales; TS (Ivy)>9.0 minutos, patrón de agregación y liberación plaquetaria sugerentes de SPD que correlacionaron con disminución de la marcación de gránulos densos con mepacrina (MGδ-Mepa) por citometría de flujo (CF). En 01-2023 la paciente concurrió nuevamente:TP, TTPA, FVIII, VWF:Ag, VWF:RCo, FXIII funcional y RP, normales; TS>9.0 minutos, liberación plaquetaria disminuida y marcada disminución de la agregación con colágeno respecto al patrón anterior. Se realizaron pruebas de mezclas: plasma rico en plaquetas normal con plasma pobre en plaquetas de la paciente, no observándose efecto inhibitorio sobre la agregación con colágeno. La MGδ-Mepa continuó disminuida y se detectó una disminución concomitante del receptor de colágeno, GPVI (28%), con expresión normal de GPIbα, GPIIb, GPIa e IgG e IgM asociada a plaquetas (CF). En 06-2023 el patrón de agregación fue similar al de 11-2022, se mantuvo disminuida la MGδ-Mepa, la expresión de GPVI aumentó a 52% y el TS continuó >9.0 min. En 09-2023 el patrón de agregación y liberación, la MGδ-Mepa y la expresión de GPVI retornaron a valores de normalidad.

Se presenta una paciente que concurrió a la consulta debido a la percepción de profundización de síntomas de sangrado posteriores a la aplicación de la vacuna SinopharmR. A lo largo del seguimiento se evidenció alteración plaquetaria tipo SPD, que se asoció a disminución de expresión de GPIV, para retornar luego de once meses a valores normales. El carácter transitorio de las alteraciones sugiere la presencia de un trastorno adquirido. La pérdida de expresión de GPVI ha sido asociada, en PTI, a presencia de auto-anticuerpos anti-GPVI, pero también a la activación del FCgamma-RIIa mediada por inmuno-complejos (Gardiner EE, 2008). Si bien no podemos descartar la existencia de anticuerpos anti-GPVI (no neutralizantes), se puede especular que la pérdida de GPVI haya sido mediada por FCgamma-RIIa debido a la presencia de inmuno-complejos asociados a la administración de la vacuna contra COVID19.

Fecha de estudio	Ivy minutos	RP x10³/L	TP %	TTPA seg	FVIII %	VWF:Ag %	VWF:RCo %	FI mg/dL	FXIII función %
11/2022	>9.0	177	94	41	110	106	81	306	-
01/2023	>9.0	170	96	44	95	80	60	-	105
06/2023	>9.0	167	98	43	-	-	-	-	-
09/2023	-	203	-	-	-	-	-	-	-
Rango normal	1.5-4.5	100-450	70-120	35-48	50-150	50-150	50-150	200-400	70-140

Fecha de estudio	Agregación	Liberación	MGδ-M RIC 0.38-0.55	GPIbα [*] %	GPIIb [*] %	GPIa [*] %	GPVI [*] %
11/2022	ADP, ADR, Risto: ausencia agregación secundaria Col1: disminuida Col8, AA: normal	ADP: ausente ADR: ausente Col1: ausente Col8: disminuida AA: disminuida	0.28	-	-	-	-
01/2023	ADP, ADR, Risto: ausencia agregación secundaria Col1: ausente Col8: muy disminuida AA: normal	ADP: ausente ADR: ausente Col1: ausente Col8: ausente AA: disminuida	0.32	107	99	-	28
06/2023	ADP, Risto: ausencia agregación secundaria Col1: disminuida ADR, Col8, AA: normal	ADP: ausente ADR: disminuida Col1: disminuida Col8: disminuida AA: disminuida	0.26	100	104	80	52
06/2023	ADP, ADR, Col1, Col8, AA: normal Risto: primaria normal, secundaria con latencia	ADP: normal ADR: normal Col1: disminuida Col8: disminuida AA: normal	0.42	116	122	92	116

RN: rango normal, ADP: adenosina difosfato de sodio 5 µM, ADR: adrenalina 10 µM, Risto: ristocetina 1.2 mg/mL, Col1: colágeno 1 µg/mL Col8: colágeno 8 µg/mL, AA: ácido araquidónico 0.5 mM.
[*] Log (IFM GP paciente/IFM isotipo paciente) / Log (IFM GP normal/ IFM isotipo normal) x 100

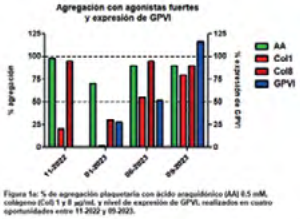


Figura 1a: % de agregación plaquetaria con ácido araquidónico (AA) 0.5 mM, colágeno (Col) 1 y 8 µg/mL y nivel de expresión de GPVI, realizados en cuatro oportunidades entre 11-2022 y 09-2023.

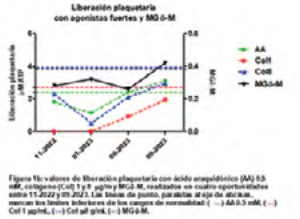


Figura 1b: valores de liberación plaquetaria con ácido araquidónico (AA) 0.5 mM, colágeno (Col) 1 y 8 µg/mL y MGδ-M, realizados en cuatro oportunidades entre 11-2022 y 09-2023. Las líneas de puntos, paralelas al eje de abcisas, marcan los límites inferiores de los rangos de normalidad: (- -) AA 0.5 mM, (- -) Col 1 µg/mL, (- -) Col 8 µg/mL y (- -) MGδ-M.

89

De la teoría a la acción. Verificación de los valores de referencia: Plaquetas, Volumen Plaquetario Medio y Plaquetas reticuladas.

Palacio, MAM[(1)]; Solari, JL[(1)]; Medina, MF[(1)]; Giumelli, C[(2)]; Parra, J[(2)]; Borgo, L[(1)]

[(1)]*Hematología, Instituto de Cardiología. Corrientes, Argentina.*
[(2)]*Instituto de Cardiología. Corrientes, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: En el laboratorio clínico, los intervalos de referencia (IR) son parte vital de la información proporcionada para respaldar la interpretación de los resultados. Establecer IR confiables en hemostasia, de parámetros plaquetarios como volumen plaquetario medio (VPM) y plaquetas reticuladas (FPI) en la evaluación de determinadas condiciones, como trombocitopenia, estados inflamatorios, enfermedades cardiovasculares entre otras, es esencial. Si el IR del 95% no se considera válido, se deberían reexaminar los procedimientos analíticos utilizados y las diferencias poblacionales. Si estos factores difieren sustancialmente, el laboratorio receptor debería desarrollar sus propios intervalos de referencia (CLSI EP28-A3c). Con el advenimiento de nuevas tecnologías en contadores hematológicos, es relevante realizar validaciones de IR sobre todo en la medición de plaquetas inmaduras con el objetivo de evitar diagnósticos erróneos.

Objetivo: Verificar los IR establecidos por el fabricante y la bibliografía de: PLT, VPM y FPI para validarlos y poder informarlos en el Laboratorio del ICC siguiendo la guía EP28-A3C, cumpliendo especificaciones de calidad.

Metodología: Se recolectaron muestras de 70 donantes voluntarios de Banco de Sangre, calificados como saludables (según encuesta de selección), mayores de 18 años, 36 masculinos, en tubos con K2-EDTA. Las mediciones se realizaron en autoanalizador Sysmex XN-2000, dentro de las 3 horas de extracción, conservando a temperatura ambiente y controlando previamente con QC-XN-CHECK, tres niveles para todos los parámetros de rutina. Para el análisis estadístico se utilizó un método percentil no paramétrico de acuerdo con las directrices del CLSI, variables continuas mediante la prueba t de Student, media ± desvío estándar, considerándose estadísticamente significativas diferencias en el valor de $p<0,05$.

Resultados: Para PLT y VPM, se acepta el IR elegido, por excluir <10% de los datos, FPI no, por dejar fuera el 83%. En la selección muestral, la diferencia por sexo no fué estadísticamente significativa, PLT p= 0,25, VPM p=0,36, FPI= 0,73.

Conclusiones: Los IR propuestos para PLT y VPM pasaron la verificación por tanto pueden ser informados. El rango obtenido por Imperiali, CE et al. en la población española, fue rechazado en la verificación, por tanto es mandatorio considerar la necesidad de continuar trabajando para establecer los valores de referencia de FPI en nuestra población. Consideramos importante difundir la aplicabilidad de esta metodología, por tratarse de una herramienta sencilla y útil.

Bibliografía:Imperiali CE.et al. Biochem Med (Zagreb) 2018;28(1):010708
https://doi.org/10.11613/BM.2018.010708

Analito	Sexo	M	F	Total	Unidades
PLT	IR Propuesto	150000-400000			/µl
	N	36	34	70	
	Media	244861	260382	252400	
	SD	50881	59920	5560	
	% Fuera de IR	2,8	2,9	2,9	%
VPM	IR Propuesto	9.4 - 12.4	9.4 - 12.3		fL
	Media	10,5	10,9	10,7	
	SD	0,9	0,7	0,9	
	% Fuera de IR	0	6	3	%
FPI	IR Propuesto	1,6-9,6			%
	Media	0,9	0,8	0,9	
	SD	0,9	0,6	0,7	
	% Fuera de IR	83	82	83	%

Tabla N° 1: Resultados de los parámetros medidos, diferenciados por sexo y comparados con IR propuesto.

111

Plaquetas Reticuladas, Volumen Plaquetario Medio y Plaquetas: su comportamiento en Síndromes Coronarios Agudos.

Solari, JL[(1)]; Medina, MF[(1)]; Palacio, MAM[(1)]; Borgo, L[(1)]; Parras, J[(1)]; Giumelli, C[(1)]; Onocko, M[(1)]

[(1)]*Instituto de Cardiología de Corrientes "Juana F Cabral". Corrientes, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: Las plaquetas reticuladas representan la proporción de plaquetas más jóvenes liberadas a circulación con mayor contenido de ARN, que puede vincularse con una mayor capacidad de síntesis proteica, sobreexpresión de receptores de glucoproteína Ib y IIb/IIIa, asociados con mayor reactividad plaquetaria, predisposición a trombosis y a Síndromes Coronarios Agudos (SCA); por tanto se las estudia como un posible nuevo biomarcador. Actualmente, es posible cuantificar de manera rápida y automatizada las plaquetas reticuladas mediante la fracción de plaquetas inmaduras (FPI), calculada como el cociente entre plaquetas inmaduras y el total de plaquetas.
Objetivo: Comparar recuento plaquetario (PLT), volumen plaquetario medio (VPM) y FPI en donantes voluntarios de Banco de Sangre como grupo control vs pacientes(ptes) que ingresan al Instituto de Cardiología de Corrientes (ICC) con SCA.
Metodología: Se estudiaron ptes ≥ 18 años, hospitalizados en Unidad Coronaria por SCA. Al ingreso en Emergencia (E) se realizó evaluación clínica, dosaje de Troponina T-hs® y electrocardiograma. Criterios de exclusión: Enfermedad renal crónica terminal, tratamiento sustitutivo renal, cirrosis y/o hipertensión portal, cáncer, quimioterapia. El laboratorista tomó muestras en E o dentro de las 24 hs de internación. Los hemogramas se analizaron en Sysmex XN-2000® (Sysmex, Kobe, Japan) dentro de las 3 hs de extracción, conservando a las muestras a temperatura ambiente, usando controles de calidad QC-XN-CHECK® (tres niveles para parámetros de rutina).
Estudio transversal, comparativo. Las variables categóricas, se expresaron como porcentajes y las continuas mediante prueba t de Student, considerándose estadísticamente significativas p<0,05.
Resultados: Ingresaron 69 ptes desde febrero/2024, 78% hombres, edad 61±11 (35-83) años, HTA 62%, diabetes 25%, dislipidemia 16%, fumadores 35%, ex-tabaquistas 35%, antecedentes familiares 8,7%, ACV previo 11,6%, SCA previo 18,8%, EPOC 1,4%, enfermedad arterial periférica 4,3%. Los SCA se clasificaron en: Angina Inestable 4,3%, IAM cara anterior 33,3%, IAM sin ST 20,3%, IAM no anterior 42%. PLT y VPM no mostraron diferencias estadísticamente significativas; FPI sí lo hizo (Tabla 1).
Conclusiones: Los SCA se asocian a valores más altos de FPI (Gráfico 1). El tamaño muestral no nos permitió relacionar FPI con pronóstico; por tanto futuras investigaciones deberán evaluarlo. Proponemos continuar estudiando este marcador por tratarse de un dato de bajo costo, que forma parte del hemograma automatizado de rutina.
Bibliografía: López-Jiménez, Rosa et al. "Immature platelet fraction: a new prognostic marker in acute coronary syndrome." Revista española de cardiología (English ed.) vol. 66,2 (2013): 147-8. doi:10.1016/j.rec.2012.05.014

	GRUPO CONTROL	SCA		
Variables	MEDIA ± SD		UNIDADES	p <0,05
EDAD	35±11	61±11	años	0,000
Troponina T hs®		1943±3409	ng/L	
PLT	252400±55400	254144±55600	/µl	0,867
VPM	10,7±0,9	10,3±0,8	fL	0,012
FPI	0,87±0,75	3,09±1,69	%	0,000

Tabla 1: prueba t para igualdad de muestras

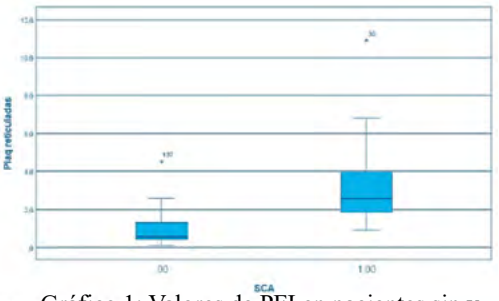


Gráfico 1: Valores de PFI en pacientes sin y con SCA.

27

Monitoreo de la relación internacional normalizada a través de un dispositivo portátil en pacientes con Síndrome Antifosfolípidico

Melian, MV[(1)]; Herrera, GJ[(1)]; Canónico, MV[(1)]

[(1)]Hematologia y Hemoterapia, Hospital Dr.Guillermo Rawson. San Juan, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

La determinación de la Relación Internacional Normalizada (RIN) para el control de las terapias con antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes con Síndrome Antifosfolipido (SAF), mediante los dispositivos portátiles (POCT), suele presentar discrepancias con respecto a los métodos tradicionales. El propósito del estudio fue comprobar en cada paciente con SAF la concordancia entre ambos métodos. El estudio es de tipo cuantitativo, prospectivo, transversal y observacional analítico. A los pacientes que aceptaron participar se les realizó la medición de RIN por método POCT y por método coagulométrico en un coagulómetro ACLTOP300. Se llevaron a cabo los procesos de calibración y control de método siguiendo las recomendaciones del CLSI. Se estudiaron 27 pacientes con tratamiento con AVK que asistieron al servicio para control. Para el análisis estadístico los datos se recopilaron en tablas en Microsoft Excel y se analizaron en el mismo. Se consideró que los métodos eran concordantes si la diferencia absoluta entre ellos no era mayor a 0,4 unidades para RIN menores a 2,5 y 0,7 si el RIN era mayor a 2,6. A los pacientes se les realizaron de 5 a 11 controles consecutivos. En total se realizaron 214 controles, los valores de los mismos variaron, para el método POCT, entre 1,0 a 7,3 y para el método tradicional 1,1 a 5,2. Del total de las diferencias calculadas 195 fueron aceptables y 19 excedieron el límite, de las cuales 11 se encontraban en un rango de RIN mayor a 4,5. Del total de los pacientes, 25 no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los métodos. La regresión de Deming mostró un r2 0.909, una pendiente de 1,0415 (0,991 – 1,092) y una ordenada al origen de 0,212 (-0,348 - -0,769). Los valores de RIN dos pacientes no cumplieron con los criterios de aceptación. De esta manera se comprobó que los resultados de RIN por POCT para los pacientes con SAF presentan buena concordancia con el método tradicional en la mayoría de nuestros pacientes. Así mismo se ha observado mayores diferencias absolutas cuando los valores de RIN ≥4,5 probablemente por la imprecisión de método para este rango. La fortaleza del estudio es que se pudo analizar y comparar individualmente los valores de RIN de cada paciente, para así determinar la posibilidad de realizar el monitoreo a través del POCT y contar con las ventajas del mismo.

35

Utilidad de los scores aGAPPS y aPL-S parcial en pacientes con SAFL en la recurrencia de trombosis

Soria, F[(1)]; Ceresetto, J[(1)]; Duboscq, C[(1)]; Cantillo, A[(1)]; Stemmelin, G[(1)]

[(1)]*Hematología y Trasplante de médula ósea, Británico de Buenos Aires. CABA, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El síndrome antifosfolipídico es una enfermedad autoinmune caracterizada por la aparición de episodios trombóticos (venosos y/o arteriales), morbilidad obstétrica o ambos, asociado a la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos. A pesar que la recurrencia de trombosis se estima en un 30-40%, no hay herramientas para predecir mayor riesgo de recurrencia.

Hipótesis: Los scores aPLS-parcial y aGAPPS (Tabla 1) elevados se asocian con mayor riesgo de recurrencia.a pesar del tratamiento anticoagulante adecuado.

Objetivos: Evaluar la utilidad de los scores aPL-S parcial y aGAPPS en la recurrencia de trombosis en SAFL.

Materiales y métodos: Estudio observacional-analítico de cohorte retrospectivo en una población de pacientes con SAFL con trombosis venosa o arterial. Se incluyeron 67 pacientes que contaban con registro y seguimiento adecuado con SAFL primario o asociado a LES, mayores de 18 años entre 2018 y 2024 con un tiempo de seguimiento mínimo de seis meses. Se excluyeron a los pacientes con SAFL obstétrico o catastrófico. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Jamovi 2.3.28 y Statistix 7.0.

Resultados: La incidencia de retrombosis fue de 13.4% (n=9), mediana de seguimiento de 5.21 años (RIC 2.7-9.5). La mediana de tiempo al evento fue de 3.18 años (RIC 2.6-5.4) El tiempo al evento desenlace más corto fue de 6 meses y el más prolongado de 32.7 años (Gráfico 1). El 44% presentó TVP, el 22% TEP, el 11% ACV, 11% trombosis de fístula a-v y 11% isquemia arterial de miembros inferiores. El 27% (n=18) correspondió a los pacientes con SAFL triple positivo. De los 9 pacientes que retrombosaron, 5 recibían AVK, con una media de TTR de 55%. Del total de la cohorte, el 67% de los pacientes presentó aGAPPS alto (≥ 5 puntos) y 31 % aPL-S parcial alto (≥20 puntos). El 78% de los pacientes con aGAPPS alto y el 44% con aPL-S parcial alto presentaron episodios de retrombosis. La obesidad fue la única variable independiente de riesgo trombótico [OR: 10.8 IC95% (2.05-56.8)].

Conclusión: En nuestro grupo de pacientes no se pudo confirmar de forma significativa, que los scores aGAPPS [OR: 1.30 IC 95% (0.97-1.74)] y aPL-S parcial [OR: 0.96 IC 95% (0.90-1.03)] altos, se asociaran a mayor riesgo de recurrencia de trombosis tanto venosa como arterial. Esto probablemente sea debido al pequeño número de pacientes. La obesidad fue la única variable independiente de riesgo trombótico. La recurrencia trombótica estaría relacionada entre otros factores, con un inadecuado TTR.

Test	Punto de corte	aPL parcial score
APTT sensible a fosfolipidos mezcla PP+PN (seg)	>49	5
Test confirmatorio (razón)	>1,3	2
dRVVT mezcla PP+PN (seg)	>45	4
Test confirmatorio (razón)	>1,3	2
aCL IgG (GPL)	>30	20
aCL IgM (MPL)	>7	2
anti-B2GPI IgG	>15	20
anti-B2GPI IgM	>6	1

Score antifosfolipídico (aPL-S parcial). Rango 0-56 puntos.

Variable	Puntaje
aCL IgG/IgM >40	5
Anticoagulante lúpico	4
Anti-β2GPI IgG/IgM > 20	4
Hiperlipidemia	3
Hipertensión	1

Score aGAPPS. Rango 0-17 puntos.

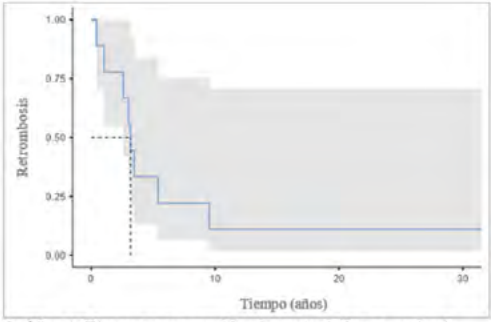


Gráfico 1. Tiempo transcurrido al evento de la retrombosis.

57

Perfil triple positivo como factor de riesgo trombótico en síndrome antifosfolípido

Beligoy, LE[(1)]; Moscatelli, M[(1)]; Quijano, SL[(1)]; Martorell, C[(1)]; Fernandez, AA[(1)]; Langton, S[(1)]; Savarino, M[(2)]; Simon, H[(3)]

[(1)]Servicio de Hematología, Hospital Dr. Julio C. Perrando. Resistencia, Argentina.
[(2)]Consultorio Privado. Resistencia, Argentina.
[(3)]Hospital Dr. Ricardo Gutiérrez. Puerto Rico, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) son un grupo heterogéneo de anticuerpos que reaccionan contra fosfolípidos y son detectados por pruebas de laboratorio: Anticoagulante Lúpico (LA), Anticardiolipinas (aCL) y Ac anti-B2Glicoproteina1 (aB2GPI); la presencia de los tres se denomina perfil triple positivo. Algunos pacientes pueden ser portadores de aPL persistentemente positivos en ausencia de criterios clínicos de Síndrome Antifosfolípido (APS): trombosis arterial y/o venosa, morbilidad del embarazo, entre otros. Podemos encontrar este perfil triple positivo en pacientes con manifestaciones clínicas no criterio APS como trombocitopenia, livedo reticularis y valvulopatía.

Objetivo:
Evaluar las manifestaciones clínicas, características de laboratorio, recurrencia, manejo y secuelas en pacientes con APS triple positivo.

Materiales y métodos:
Estudio retrospectivo y descriptivo. Se solicitó información a través de cuestionario de Google Forms que recopilaba datos sobre clasificación APS, factores de riesgo, laboratorio, complicación trombótica, conducta y secuelas en un grupo de pacientes entre junio de 2019 y junio de 2024.

Resultados:
Durante 5 años se reportaron 13 pacientes, la edad media es de 33 años (14-67), el 69% (9/13) de sexo femenino. El 46% (6/13)es primario, con 3 obstétricos; el 54% (7/13) secundario asociado a autoinmunidad. El 38% (5/13) presentaron factores de riesgo (hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo).
La Actividad de Protrombina media: 83,6% (52-100%) y el aPTT medio: 63,4 seg (32,5-110), LA positivo en el 100%, aCL IgG media: 291 uGPL; IgM: 51 uMPL; aB2MGPI IgG media: 725 U/mL, IgM: 64,4 U/mL.
El 54% (7/13) presentaron trombosis: 5 TVP (3 en sitios inusuales, 2 miembros inferiores- 4 de ellas en múltiples localizaciones simultaneas) 1 EP, 2 ACV. El 69% (9/13) presentaron manifestaciones clínicas no APS y el 85% (11/13) trombofilias congénitas simultáneas.
Todos los pacientes con trombosis recibieron tratamiento anticoagulante en forma indefinida, de los cuales el 50% (4/8) recanalizarón parcialmente, el 12% (1/8) recurrió en el mismo sitio; secuelas en el 50% (38% postrombótico y 12% paresia braquio cural derecha). El 100% sin complicaciones hemorrágicas ni muerte. El 100% de los asintomáticos recibió AAS, Hidroxicloroquina o corticoides.

Conclusión:
APS es un complejo síndrome trombo-inflamatorio con diferentes manifestaciones clínicas. La detección en laboratorio de triple positivo fue estrictamente correlacionado con trombosis y alto grado de recurrencia, por lo que es urgente e importante estandarizar la detección de este perfil, plantear el manejo terapéutico y duración del tratamiento, donde los anticoagulantes siguen siendo la estrategia principal para profilaxis secundaria.

123

Performance de diferentes combinaciones de reactivos de APTT sensibles e insensibles para el diagnóstico de anticoagulante lúpico

Lopez, MS[1, 2]; Berger, CS[1, 2]; Barrera, LH[3, 4]; Martinuzzo, ME[1, 2]

[1]*Laboratorio Central, sección Hemostasia, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*
[2]*Departamento de Bioquímica Aplicada, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*
[3]*Laboratorio Central, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*
[4]*Fisiología, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario XVI Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El diagnóstico de anticoagulante lúpico (AL) es un desafío debido a la falta de una prueba gold standard. Existen distintos reactivos de APTT disponibles, con diferentes sensibilidades para AL, siendo importante conocer la performance de distintas combinaciones de ellos para el correcto diagnóstico del inhibidor.

Objetivos: Evaluar la performance de distintos reactivos de APTT, como reactivo de screen y/o confirmatorio en la búsqueda de AL.

Materiales y métodos: 466 muestras: 322 sexo femenino y 139 masculino. Media de edad 45±20 años.

28 muestras controles: 10 deficiencia de factores, 11 presencia de HNF, 2 DOACs antiFXa y 5 inhibidor de FVIII (antiFVIII).

Reactivos: APTT: Ver tablas 1a.

Habituales: Sílica Clotting Time (SCT), dRVVT screen/confirm (Werfen).

Pool de plasmas normales (PN).

Razones normatizadas (RN): Screen Paciente/Normal (P/N) y Screen/Confirm (S/C) con media normal (MN) o PN del día (ND)

Mezcla/Normal (M/N)

Instrumento: Coagulómetro ACL TOP (Werfen).

Estadística: SPSS Software.

Resultados: 74/466 fueron AL+, cumpliendo tres criterios de positividad: screen, mezcla y confirmatorio; 317 AL-; 62 no catalogables (NC): ⅔ criterios.

71,6% de AL+, cumplieron 3 criterios por SCT.

Tabla 1b: En AL+ se observa una mayor prolongación del APTTsp, como screen, vs FSL (RN P/N: 1,55 vs 1,15, respectivamente), con el siguiente orden de RN S/C: APTTsp/HORIBA>APTTsp/PATH>APTTsp/FSL>FSL/PATH.

Tabla 2: La positividad comparada con SCT en AL+ es mayor para APTTsp como screen RN P/N: 82,3 (MN) y 91,4% (ND) vs 41% para el FSL, respectivamente. El orden de acortamiento en el confirmatorio (RN S/C): APTTsp/HORIBA>APTTsp/PATH(ND)>APTTsp/FSL>APTTsp/PATH(MN)>FSL/PATH.

Sensibilidad/especificidad de puntos de corte (PC) establecidos para las combinaciones screen/confirm mediante curvas ROC:

-APTTsp/PATH (PC:1,15): 67,1%/95,5% (MN) y 71,2%/86,1% (ND).

-APTTsp/FSL (PC:1,14): 71,1%/90,7%. (MN)

-APTTsp/HORIBA (PC:1,24): 82,8%/85,2% (MN) y 17,2%/89,4% (ND).

Sólo 1 muestra control (antiFVIII) presentó 3 criterios con las combinaciones evaluadas.

Conclusiones

El APTTsp presentó sensibilidad menor a SCT y marcadamente mayor a FSL. La especificidad es alta como screen combinando con PATH como confirmatorio en un amplio número de muestras. Con HORIBA y FSL como confirmatorio, si bien se obtuvo buena performance, debido al bajo número de muestras evaluadas es necesario ampliarlo antes de llegar a conclusiones definitivas.

TABLA 1

a) Descripción de los reactivos de APTT utilizados

Reactivos de APTT utilizados	Composición de activador y fuente de fosfolípidos (FL)	Laboratorio fabricante
APTT sp (APTTsp)	Sílica coloidal, FL sintéticos	Werfen
Sílica Clotting Time (SCT)	Sílica coloidal, FL sintéticos	Werfen
APTT Pathromtin® SL (PATH)	Dióxido de silicio, FL vegetales	Siemens
Dade® Actin® FSL (FSL) Yumizen G APTT Liq 4 (HORIBA)	Ácido elágico, FL extraídos de soja y cerebro de conejo	Siemens
	Ácido elágico, FL extraídos de cerebro de conejo	Horiba

b) Media (RIC) de resultados en AL+, AL- y NC para las razones normatizadas e ICAs

RESULTADOS BASADOS EN ENSAYOS HABITUALES		APTTsp												
		RN SCREEN P/N		RN SCREEN M/N	ICA SCREEN MEZCLA	RN APTTsp / PATH		RN APTTsp / FSL	RN APTTsp / HORIBA		RN SCREEN P/N	RN SCREEN M/N	ICA SCREEN MEZCLA	RN FSL / PATH
		MEDIA NORMAL (MN)	NORMAL DÍA (ND)			MEDIA NORMAL (MN)	NORMAL DÍA (ND)		MEDIA NORMAL (MN)	NORMAL DÍA (ND)				
PUNTO DE CORTE (±2D IND. SANOS)		1,29		1,15	11,81	1,15		1,14	1,24		1,24	1,09	7,59	1,14
AL+	N	67	67	67	67	67	67	48	31	29	39	39	39	39
	MEDIA (RIC)	1,55 (1,24-1,67)	1,70 (1,30-2,10)	1,32 (1,15-1,63)	19,75 (10,81-30,81)	1,35 (1,08-1,66)	1,45 (1,12-1,77)	1,39 (1,12-1,70)	1,66 (1,41-2,06)	1,65 (1,43-2,00)	1,15 (1,11-1,39)	1,06 (1,00-1,16)	10,10 (5,36-15,63)	1,06 (0,95-1,01)
AL-	N	317	317	317	317	317	317	105	165	151	105	142	142	142
	MEDIA (RIC)	0,96 (0,89-1,04)	1,07 (1,00-1,15)	1,02 (1,00-1,07)	3,25 (1,00-6,75)	0,97 (0,91-1,01)	1,03 (0,97-1,06)	0,98 (0,92-1,00)	1,10 (1,06-1,16)	1,10 (1,03-1,14)	0,95 (0,91-1,01)	0,95 (0,92-0,96)	1,10 (1,05-1,25)	0,98 (0,95-1,01)
NC	N	61	61	61	61	61	61	32	26	26	31	31	31	31
	MEDIA (RIC)	1,15 (1,09-1,28)	1,22 (1,11-1,45)	1,07 (1,04-1,19)	6,67 (2,09-12,03)	0,99 (0,83-1,12)	1,05 (0,96-1,20)	1,10 (1,03-1,17)	1,40 (1,21-1,61)	1,36 (1,28-1,73)	1,00 (0,95-1,13)	0,99 (0,99-1,05)	2,42 (1,53-5,79)	0,97 (0,92-1,06)

TABLA 2

Porcentaje de resultados mayores a los puntos de corte (PC) establecidos en AL+, AL- y NC

RESULTADOS BASADOS EN ENSAYOS HABITUALES		APTTsp									ACTIN FSL			
		RN SCREEN P/N		RN SCREEN M/N	ICA SCREEN MEZCLA	RN APTTsp / PATH		RN APTTsp / FSL	RN APTTsp / HORIBA		RN SCREEN P/N	RN SCREEN M/N	ICA SCREEN MEZCLA	RN FSL / PATH
		MEDIA NORMAL (PN)	NORMAL DÍA (ND)			MEDIA NORMAL (MN)	NORMAL DÍA (ND)		MEDIA NORMAL (MN)	NORMAL DÍA (ND)				
AL+	N	83	53	44	41	41	41	28	18	16	16	15	15	8
	% MAYOR PUNTO DE CORTE	82,7	91,4	81,8	74,5	78,7	70,4	72,5	88	56,5	44	86,5	66,4	20
AL-	N	5	1	0	0	0	2	0	1	1	0	0	0	0
	% MAYOR PUNTO DE CORTE	0	18,7	0	0	0	33,3	0	100	100	0	0	0	0
NC	N	4	9	2	2	6	7	5	4	4	0	0	1	0
	% MAYOR PUNTO DE CORTE	28,6	64,3	18,4	15,4	42,9	39	40	100	100	0	0	11,1	0

108

Estudio de la triple positividad en las pruebas de anticuerpos antifosfolipidicos en pacientes ambulatorios

Gagey, D[(1)]; Toyos Pittelli, LV[(1)]; Marinelli Lopez, S[(1)]

[(1)]Fares Taie Biotecnología. Mar del Plata, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un trastorno autoinmune sistémico caracterizado por trombosis venosa o arterial recurrente con o sin morbilidad durante el embarazo en presencia de autoanticuerpos antifosfolípidicos (aFL) persistentes. Los aFL en el plasma de pacientes pueden ser detectados como actividad de inhibidor lúpico (IL) o como anticuerpos anticardiolipina (aCL) o anti-β2 glicoproteína I (aβ2GPI). La triple positividad de los aFL (IgG aCL, IgG aβ2GPI e IL positivo) está asociada a un mayor riesgo de trombosis, mientras que los pacientes con un solo test positivo tienen un menor riesgo de trombosis. La frecuencia de la triple positividad en pacientes ambulatorios no ha sido ampliamente estudiada. En el presente trabajo evaluamos los resultados de aquellos pacientes con solicitud de IL junto con aCL y aB2GPI durante el año 2023, descartando aquellos pacientes donde no eran solicitados los tres aFL. Metodología: Se analizaron los resultados de IL ((tiempo de veneno de vivora de Russel diluido (dRVVT) y silica clotting time (SCT)) junto con los resultados de aCL y aB2GPI analizados por enzimoinmunoensayo. Resultados: Del analisis de 224 pacientes de la base de datos, observamos un 60,2% de pacientes negativos, un 27,7% con solo una entidad positiva (61,3 % solo AL, 29% solo aCL y 9,7 solo aβ2GPI positivo), un 8,5% de doble positividad (52,6% aCL+IL, 31,6% aCL+aβ2GPI y 15,8 % IL+aβ2GPI) y 3,6 % de triple positividad. De los triples positivos el 50% (4/8) tenía enfermedad autoinmune, el 25% (2/8) trombosis venosa profunda y el 12,5 % perdidas de embarazo (1/8) e infarto (1/8). El 62,5% de los pacientes con las dos pruebas (dRVVT o SCT) positivas del IL estuvo asociado a al menos un anticuerpo positivo (aCL y/o aβ2GPI) mientras que los que tuvieron una sola prueba positiva (DRVVT o SCT) positiva de IL solo el 28% estuvo asociado a al menos un anticuerpo positivo. Conclusión: La triple positividad estuvo presente en un 3,6% y asociada principalmente a enfermedades autoinmunes. La doble positividad de las pruebas de IL (dRVVT o SCT) está asociada a una mayor presencia de anticuerpos positivos (aCL y/o aβ2GPI).

130

Comportamiento de los anticuerpos antifosfolipidos a lo largo del tiempo, en pacientes con SAF

Molina, MA[(1)]; Morales, P[(1)]; Villarreal, G[(2)]; Montero, MD[(1)]; Costantino, A[(3)]; Lopez, L[(4)]; Mladin, J[(5)]; Echenique, L[(6)]

[(1)]Laboratorio. Area de Hemostasia, Hospital Misericordia Nuevo Siglo. Cordoba, Argentina.
[(2)]Reumatologia, Hospital Misericordia Nuevo Siglo. Cordoba, Argentina.
[(3)]Laboratorio. Area de Inmunologia, Hospital Misericordia Nuevo Siglo. Cordoba, Argentina.
[(4)]Clinica Medica. Hematologia, Hospital Misericordia Nuevo Siglo. Cordoba, Argentina.
[(5)]Laboratorio. Jefe se Servicio, Hospital Misericordia Nuevo Siglo. Cordoba, Argentina.
[(6)]Servicio de Hemoterapia, Hospital Misericordia Nuevo Siglo. Córdoba, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por Trombosis arterial, venosa o microvascular, morbilidad obstétrica o manifestaciones no trombóticas, en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos persistentes (aFL). Los nuevos criterios de clasificación ACR/EULAR APS 2023, (1) incluyen al menos un criterio clínico documentado (agrupados en 6 dominios), más una prueba de aFL positiva (anticoagulante lúpico (AL) o títulos moderados a altos de anticuerpos anticardiolipina (aCL) o anticuerpos anti-β2-glicoproteína-I (aβ2GPI) [IgG o IgM]), dentro de los tres años del criterio clínico.
Pacientes con perfil de aFL positivo pueden negativizarse, siendo un desafío para el médico lidiar con esta condición. No hay evidencia del riesgo trombótico y el papel del tratamiento profiláctico en este subconjunto de pacientes (2, 3). El objetivo de este estudio fue describir el comportamiento de los aFL en pacientes con diagnóstico de SAF, a lo largo del tiempo.

Material y método: incluimos pacientes con manifestaciones clínicas, que tuvieron solicitud de aFL en al menos 2 ocasiones, separadas, al menos, de 12 semanas. Determinamos los siguientes anticuerpos siguiendo guías actuales (4,5): aCL IgG, IgM (ORGENTEC); aβ2GPl IgG, IgM (ORGENTEC). Todos medidos mediante Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA); y AL pos 2 vías (veneno de víbora Russell (TCoag); y por la vía del aPTT: PTTLA y CK PREST como prueba confirmatoria (STAGO).

Resultados: fueron incluidos 17 pacientes, 38,5 años. La cantidad de determinaciones realizadas fueron entre 2 a 5 (promedio 3,4). Ningún paciente mostro títulos positivos fuerte de aCL y aβ2GP. Los pacientes positivos para AL en más de 1 ocasión, no siempre conservaron positiva la misma vía. Ningún paciente conservo el mismo perfil de aFL que en la primera determinación. 6 pacientes tuvieron resultados negativos en la primera determinación para todos lo aFL, 3 de ellos mostraron solo AL + en la segunda determinación, los otros 3 fueron positivos para algún isotipo de aCL y aβ2GP. 2 pacientes sufrieron eventos luego de la negativización de los aFL y haber suspendido el tratamiento voluntariamente, mostrando luego, algún aFL positivo nuevamente.

Conclusión: Este estudio muestra las fluctuaciones en el perfil de aFL, en pacientes con SAF. Estas observaciones muestran que un perfil de aFL negativo no sería suficiente para la interrupción de algún tratamiento anticoagulante. Los factores de riesgo adicionales y otros aPL pueden contribuir a la presentación de manifestaciones clínicas y o, a la recurrencia de eventos. Son necesarios estudios prospectivos, con un mayor número de pacientes.

33

¿Cómo contamos las plaquetas? Experiencia de una encuesta realizada en nuestro país.

Medina, MF[(1)]; Arrieta, MV[(1)]; Glembotsky, AC[(1)]; Heller, PG[(1)]; Fornasiero, L[(1)]; Frontroth, JP[(1)]; Guglielmone, H[(1)]; Schattner, MA[(1)]; Benzadon, R[(1)]; Pozner, RG[(1)]; Alberto, MF[(1)]

[(1)]Grupo de Trabajo "Aspectos Fisiopatológicos de las Plaquetas", Grupo CAHT. Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

El recuento plaquetario (RP) es una herramienta fundamental en ciertas patologías para el manejo del paciente y su tratamiento. Los autoanalizadores disponibles en el mercado utilizan diferentes tecnologías como impedancia, óptica e inmunofluorescencia. El objetivo de este trabajo fue realizar un relevamiento de la metodología empleada para RP y parámetros morfológicos en distintos centros del país, para contribuir a la mejora del trabajo cotidiano de los laboratorios que realicen determinaciones plaquetarias.

Metodología: Se realizó una encuesta que fue enviada a distintos centros del país. Se recibieron 57 respuestas.
Resultados: Para la determinación del RP, el método de extracción de sangre fue mayoritariamente (77%) punción venosa, un 56% empleó tubos comerciales, anticoagulados con EDTA dipotásico (40%) o tripotásico (36%). En cuanto al método automatizado (MA) utilizado por la mayoría, la mitad utiliza impedancia y óptico, 22% impedancia y 11% solamente óptico. En caso de trombocitopenia, un 98% confirma RP por frotis teñidos con May-Grünwald-Giemsa y 47% realiza además recuento en cámara de Neubauer. En cuanto al valor de referencia (VR), la mayoría indica valor inferior 150 x 109/L y valor superior entre 400 (18 respuestas) o 450 (22 respuestas) x 109/L. El 75% no realiza índice de formación plaquetaria (IPF) o plaquetas reticuladas. Del 24 % que lo realiza, 71% utiliza MA y 29% citometría de flujo. La mayoría emplea control de calidad con periodicidad variable. Para el análisis morfológico plaquetario, 67% realizan frotis mediante punta de aguja, 17% punción digital y 16% a partir del tubo de hemograma. Un 66% mide volumen plaquetario medio (VPM) utilizando contador hematológico automatizado. Un 2% evalúa más de un parámetro (Diámetro plaquetario máximo: DPM y VPM). El 14% utiliza VR para VPM rango propio del laboratorio y el 51% utiliza el rango del instrumento. 35% no especificó detalle. El tiempo máximo a partir de la obtención de la muestra para determinar VPM fue menor a 2 hrs en un 65%.
Conclusiones: Los resultados de la encuesta muestran que la metodología varía entre los distintos centros. Teniendo en cuenta que errores preanalíticos y analíticos impactan significativamente en estos resultados, la estandarización de estos procesos, los minimizaría. Frente a trombocitopenia o trombocitosis, la precisión en los recuentos de plaquetas es crítica para la toma de decisiones clínicas. Además, la comunicación efectiva entre profesionales, es esencial para garantizar la interpretación y que se tomen las decisiones adecuadas en el manejo de pacientes con trastornos plaquetarios.

47

Factor V Leiden como causa de trombosis venosa profunda: presentación de caso clínico pediátrico y su linaje.

Zolorzano, CM[(1)]; Archuby, ML[(1, 2)]; Gutiérrez, A[(1)]; Alvarez, JL[(2)]; Orellano, LA[(2)]; Riva, ME[(1)]; Vita, CE[(1)]

[(1)]Servicio de Hematología, HIGA Gral San Martín. La Plata, Argentina. (2)Laboratorio de Biología Molecular, HIAEP Sor María Ludovica. La Plata, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La trombosis venosa profunda (TVP) es altamente infrecuente en niños sanos; más del 90% de los casos presentan factores de riesgo (FR) clínicos y/o bioquímicos (persistentes y/o transitorios).

Dentro de los FR bioquímicos, se encuentran las trombofilias hereditarias (TH), que suelen presentarse en forma heterocigota. En la población occidental, la mutación de factor V Leiden (FVL) es la de mayor prevalencia (1-5%), presente en el 10 al 20% de las TVP asociadas a TH. La heterocigosidad incrementa el riesgo de trombosis 7 veces y la homocigosidad de 20 a 50, con más probabilidades de manifestaciones a temprana edad.

Presentación del caso: Varón de 12 años con molestia inguinal, dolor e impotencia funcional de miembro inferior izquierdo de un mes de evolución. Al agregarse tumefacción, se realizó Eco-Doppler que confirmó TVP femoral, e inició tratamiento anticoagulante. Posteriormente desarrolló várices abdominales y una angiotomografía constató TVP extensa abdominal y en región proximal de miembro inferior.

Antecedente personales: 7 días antes cuadro de vías aéreas superiores con antiestreptolisina O positiva.

Antecedente Familiares: Abuelo paterno con TVP en miembro inferior asociada a heterocigosidad para FVL.

Se realizó evaluación del grupo familiar con:

- Resistencia a proteína C activada (RPCa): Chromogenix Coatest APC Resistance en DT100-TCoag. Coeficiente RPCa(C-RPCa) bajo indica fenotipo de RPCa que corresponde a FVL en el 95% de los casos (valor medio de C-RPCa en individuos normales: 2,6).
- FVL (NM_000130.4:c.1601G>A; p.Arg534Gln): PCR alelo específica
- Protrombina G20210A (NM_000506.4:c.*97G>A): PCR-RFLP (Polimorfismo de la Longitud de los Fragmentos de Restricción)

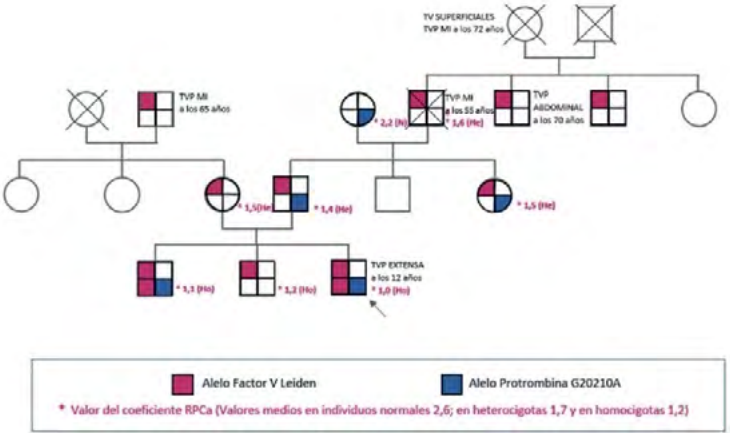
El paciente mostró C-RPCa=1,0. Se confirmó homocigosidad para FVL y heterocigosidad para Protrombina G20210A por biología molecular.

Figura: familiograma con manifestaciones clínicas, genética y C-RPCa disponibles.

Conclusiones: La enfermedad tromboembólica venosa es infrecuente en pediatría. Su aparición obliga a descartar FR clínicos (neoplasias, enfermedades autoinmunes) y bioquímicos (TH y adquiridas). El FVL homocigota es considerado de alto riesgo.

Gracias a los antecedentes familiares y al acceso al diagnóstico rápido por estudios de laboratorio, se determinó la homocigosidad para FVL asociada a Protrombina G20210A heterocigota como factor protrombótico en este caso, reduciendo la sospecha inicial de otros FR clínicos.

No hay indicaciones bibliográficas en cuanto a tratamiento y seguimiento de homocigotas y ausencia de clínica. Se debe realizar un enfoque personalizado consensuando entre pacientes y profesionales de la salud.



56

Anticoagulación en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Santorum Gaibor, C[(1)]; Cermelj, MA[(1)]; Scoles, AG[(1)]

[(1)]Hematología, Hospital Dr. Cesar Milstein. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No



HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
En pacientes HIV con indicación de anticoagulación, la elección del anticoagulante es compleja (interacciones medicamentosas, comorbilidades hepáticas y renales asociadas y oscilaciones en la eficacia y seguridad del tratamiento) Algunos antirretrovirales alteran el metabolismo de los anticoagulantes, disminuyendo su eficacia o incrementándola.
El objetivo de este trabajo es analizar el manejo de anticoagulación (Antagonistas de la vitamina K –AVK-, Heparinas, nuevos anticoagulantes orales –NOACs-) en pacientes con HIV.

Casos clínicos:
Caso 1 Varón. 49 años, VIH + recibe tenofovir/emtricitabina / lopinavir/, adecuadamente anticoagulado con acenocumarol por fibrilación auricular(FA). Se roto lopinavir/ritonavir por dolutegravir, presentando hematomas mucocutaneos y melena. VEDA: gastropatía erosiva Tiempo de Quick < 5 %(70-100), RIN > 10, hemoglobina 7 g/dL Suspende acenocumarol (a las 48 hs recibe enoxaparina 40 mg/día) y dolutegravir. Día +7 se plantea como reiniciar la anticoagulación oral.
Caso 2 masculino, 75 años HIV + recibe dolutegravir/lamivudina, anticoagulado por FA
con warfarina. Internado por hemorragia intraparenquimatosa talamica. Día + 14, Neurología indica Ribaroxaban 20 mg/día.
Caso 3 masculino 52 años HIV + con LNH DCGB EIV de cavum tratado con Tenofovir, Lamivudina, Dolutegravir.Internado por TEP inicia HBPM, se plantea alta con anticoagulación oral.
Caso 4 femenina 27 años VIH + tratada con Tenofovir, Lamivudina, Dolutegravir.
Presenta TVP proximal miembro inferior.Recibe Enoxaparina dosis anticoagulante 5 días luego AVK. En rango terapéutico sin sangrados.

Discusión:
Realizar manejo multidisciplinario, terapia personalizada, monitoreo de la coagulación, función hepática y renal adaptando el tratamiento a cada paciente.
Inhibidores de proteasa (IP) ritonavir y lopinavir) inhiben CYP3A4 y P-gp, aumentando los niveles de warfarina y riesgo hemorrágico.
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) efavirenz y nevirapina reducen el efecto warfarina = riesgo trombóticos.
AVK, interaccionan con inhibidores de proteasa (IP) e (NNRTI), alterando efectividad y seguridad.
NOACs Similar efecto que IP. No hay test de monitoreo, evaluar posibles interacciones previo al tratamiento y ajustar dosis.
Inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y dabigatran. aumentan las concentraciones plasmáticas de NOACs, otros disminuyen su efectividad.
Heparinas no fraccionadas(NF), de bajo peso molecular(HBPM) opción segura, menos interacciones (no se metabolizan en citocromo P450) monitorizar según dosis (HNF) o función renal (HBPM).

Conclusion:
En pacientes HIV con indicación de anticoagulación prescribir heparina o AVK es seguro; Por las posibles interacciones la indicación de NOACs debe ser cuidadosamente individualizada (ej. Dolutegravir solo admitiría uso de Dabigatran).

103

Evaluación del tiempo en rango terapéutico (ttr) y su asociación con complicaciones en pacientes adultos mayores con fibrilación auricular no valvular tratados con dicumarínicos

Robles Bustos, C[(1)]; Landaeta Arteaga, MF[(2)]; López Bermudez, AJ[(1)]; Sanchez, SM[(1)]; Cermelj, M[(1)]; Baglioni, F[(1)]; Pastuizaca Prado, E[(1)]; Caruso, D[(3)]; Scoles, AG[(1)]

[(1)]Hematología, Hospital César Milstein. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
[(2)]Guardia, Hospital César Milstein. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
[(3)]Clínica Médica, Hospital César Milstein. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La fibrilación auricular no valvular (FANV), es la arritmia supraventricular más frecuente, los antagonistas de la vitamina K (AVK) están indicados cuando se presentan factores de riesgo tromboembólicos (escala de CHA2DS2-VASc). Debido a su efecto poco predecible requieren un control más estricto y personalizado para lograr mantener una RIN entre 2 y 3.
El objetivo principal es describir el TTR y evaluar su asociación con las complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas en personas mayores con FANV anticoagulados con AVK.

Materiales y métodos: Diseño estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes mayores de 60 años con FANV en tratamiento anticoagulante con AVK por al menos un año (2023) y 6 o más controles anuales. Los pacientes fueron identificados en el listado de los pacientes asistidos en el consultorio específico de anticoagulación de nuestro Hospital, que consultaron entre el 15 de abril y el 15 de mayo de 2024. Se excluyeron los pacientes en tratamiento con DOACs, trombosis venosa profunda/embolia pulmonar (TVP/TEP), trombofilia, fibrilación auricular valvular (FAV), reemplazo de válvula mitral (RVM), reemplazo de válvula aórtica (RVA). El TTR fue calculado a través de una planilla electrónica utilizando el método de Rosendaal, se excluyeron los primeros 3 meses de tratamiento.

Resultados: Se identificaron un total de 949 pacientes. Se excluyeron 541 (57%). Las causas fueron: FA valvular 2.77%; TVP/TEP 25.87%; DOACs 8.87%; RVM 3.88%; RVA 9.24%; Trombofilia 1.47%; FA < 6 controles 22.18%; FA 1° 3 meses 9.61%; y otros motivos de ACO 16.08%. Finalmente se incluyeron 408 pacientes (43%).
La edad media fue 80 años (RIC 76 - 84), el 51.7% fueron mujeres, promedio de asistencia/año 8, el 90.6% estaban tratados con acenocumarol, la causa principal fue la prevención primaria 86.5%; prevención 2ria post-ACV 12.5% y post-embolia 1%. El TTR fue del 63%. Un TTR > a 60% se asoció a menores complicaciones, OR 0.35 p 0.05
Las principales complicaciones fueron 28, AIT 14.29%; ACV 10.71%; Sangrado de SNC 0%; sangrado digestivo 21.43%; requerimiento de transfusión 3.57%; embolias periféricas 7.14; otras complicaciones 42.86% (hematuria, epistaxis/hemoptisis, sangrado ginecológico).

Conclusiones: El TTR se encuentra dentro de los estándares aceptables para esta población. Conocer el valor del TTR nos permite identificar el nivel y la calidad del control del tratamiento permitiendo establecer metas para optimizar la atención en esta población que tienen un riesgo aumentado de eventos adversos.

Tabla 1 Características demográficas y control de los 408 pacientes incluidos

FACTOR	NIVEL	VALOR
N°		408
Sexo	Femenino Masculino	211 (51.7%) 197 (48.3%)
Mediana de edad (IQR)		80.0 (76.0, 84.0)
Motivo	FA prevención primaria FA prevención secundaria post-ACV FA prevención secundaria post_embolia	353 (86.5%) 51 (12.5%) 4 (1.0%)
Mediana tiempo en rango (IQR)		0.6 (0.5, 0.8)
TTR 60%	< a 60% > a 60%	172 (42.2%) 236 (57.8%)
Mediana de N° de visita		8.0 (7.0, 10.0)

121

Análisis retrospectivo de estudios genéticos de trombofilia hereditaria en un hospital universitario

Melchiori, P[(1)]; Romano, V[(2)]; Real, A[(2)]; Rosa, C[(3)]

[(1)]Residente en Bioquímica Clínica y Microbiología, Hospital Universitario Austral. Buenos Aires, Argentina.
[(2)]Laboratorio, Sector de Biología Molecular, Hospital Universitario Austral. Buenos Aires, Argentina.
[(3)]Laboratorio, Sector de Hematología y Hemostasia, Hospital Universitario Austral. Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS: Evaluar el porcentaje de los estudios genéticos de Factor V (FV) Leiden y Protrombina 20210 (PT20210) positivos en un hospital universitario en los últimos 3 años.

METODOLOGIA: Estudio retrospectivo y observacional. Se recolectaron los resultados de pacientes con solicitud del estudio de las variantes G1691A/ A1691A en gen FV (FV Leiden) y/o las variantes G20210A/ A20210A en el gen de protrombina (PT20210), realizados en muestras de sangre periférica con EDTA por el método PCR en tiempo real, desde enero 2021 a abril 2024 en el laboratorio de un hospital universitario. Fueron incluídos pacientes de todos los ámbitos de atención y edades entre 1 mes y 85 años. Se consideraron para el análisis los resultados de la prueba de tamizaje de Resistencia a la PC activada (RPCA), antecedentes familiares, de trombosis y el tratamiento . Reactivos: TIB MOLBIOL - Roche.Equipo: Cobas z 480 analyzer - Roche.

RESULTADOS: De los pacientes estudiados, presentaron variantes en el FV 58 (26 %) de 227 totales, y para la PT 29 (4 %) de 675 totales. La Tabla 1 resume los datos demográficos y los resultados de los estudios moleculares para trombofilia hereditaria de la población estudiada. La Tabla 2 muestra el análisis de los antecedentes y factores de riesgo de los pacientes en los que se detectaron alguna de las variantes estudiadas.

CONCLUSIONES: La prevalencia estimada en la población argentina para la variante heterocigota en el gen FV (FV Leiden) es del 2.9% y 2.6% para el gen PT (Protrombina 20210), siendo estos porcentajes mayores en pacientes con antecedentes de trombosis (PMID: 11108898). En nuestra población estudiada se detectaron variantes en un 26% para FV Leiden y 4% para PT20210. Sin embargo, es importante considerar que los estudios moleculares fueron solicitados de manera dirigida ante la sospecha de trombofilia hereditaria y con prueba de tamizaje RPCA positiva previa en los pacientes incluídos. Se observó mayor proporción de estudios solicitados en el sexo femenino pudiendo estar relacionado con eventos previos de aborto. La mediana de edad en ambos grupos fue similar (35-40 años). Respecto a los pacientes que presentaron variantes, observamos que en ambos grupos el antecedente mayoritario fue un episodio previo de TVP o TEP, lo que coincide con la literatura como factor de riesgo. Conocer estos datos a nivel local es importante para indicar correctamente el estudio y aportar evidencia sobre la prevalencia de estas variantes en la población.

Tabla 1. Datos demográficos de la población estudiada.

	FV Leiden	Protrombina 20210
Total de pacientes	227	675
Rango de edad (Mediana)	0 - 85 años (35)	0 - 76 años (40)
Masculino/ Femenino	79 (34,8%) 1148 (65,2%)	254 (37,6%) 421 (62,4%)
WT	169 (74,4%)	646 (95,7%)
Heterocigota	56 (24,7%)	28 (4,2%)
Homocigota	2 (0,9%)	1 (0,1%)
Doble Heterocigota	0%	0%

Abreviaciones: WT: wild type/ salvaje

Tabla 2. Datos de pacientes con resultados moleculares positivos en las variantes estudiadas en el gen del FV o Protrombina 20210.

	FV Leiden	Protrombina 20210
Homocigota/Heterocigota		
N total de pacientes	58	29
Edad		
>50 años	16 pacientes (27,6%)	5 pacientes (17,2%)
Resistencia a la PC activada		
Se observa resistencia	51 (87,9%)	-
No se observa resistencia	0 %	-
S/D	7 (12,1%)	-
Tratamiento con anticoagulantes		
SI	27 (46,6%) (8 AVK, 13 Rivaroxaban, 3 Enoxaparina, 3 Apixaban)	12 (41,4%) (1 Rivaroxaban, 6 Enoxaparina, 3 Apixaban, 2 AVK)
NO	22 (37,9%)	10 (34,5%)
S/D	9 (15,5%)	7 (24,1%)
Antecedentes		
Familiar	14 (24,1%)	6 (20,7%)
Aborto	12 (29,7%)	2 (6,9%)
TVP/TEP	29 (50%)	11 (37,9%)
S/D	8 (13,8%)	6 (20,7%)

Abreviaciones: S/D: sin datos; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar. AVK: anticoagulantes antagonistas de la vitamina K.

112

Disfibrinogenemia como hallazgo en contexto de paciente con diagnóstico de Trombosis pulmonar

Porrino, D[(1)]; Celia, A[(2)]; Raña, P[(1)]; Cabanne, V[(1)]

[(1)]*Hematologia, Clinica Dr Roberto Raña. Neuquen, Argentina.*
[(2)]*Hemostasia, Clinica Dr Roberto Raña. Neuquen, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El fibrinógeno (Fg) es el precursor de la red de fibrina, proporcionando estructura a los coágulos, promoviendo la agregación plaquetaria y fibrinólisis. Las alteraciones del Fg pueden ser congénitas o adquiridas y a su vez cuantitativas o cualitativas. Las manifestaciones clínicas son variables: 55% de los pacientes son asintomáticos, el 25% presentan clínica de sangrados y el 20% enfermedades trombóticas. Conocer las mutaciones de los genes del Fg (FGA, FGB, FGG) frente al hallazgo de hipofibrinogenemia es relevante para determinar la terapia requerida por el paciente particular, considerando si debe recibir terapia de reemplazo, evaluando el riesgo trombótico si es seguro no realizar tratamiento

Objetivos: Describir el caso clínico de una paciente con trombosis pulmonar(TEP) y hallazgo de hipofibrinogenemia. Detallar el comportamiento del Fg en diferentes pruebas de laboratorio.

Caso: Paciente de 17 años con diagnóstico de TEP subsegmentario en el contexto de infección de vías aéreas inferiores, con antecedentes de sobrepeso, tabaquismo activo y tratamiento con anticonceptivos orales. La paciente fue evaluada en el servicio de guardia y, frente al diagnóstico de TEP, se internó para iniciar tratamiento anticoagulante y antibiótico. Se solicitaronestudios para Síndrome Antifosfolípido (SAF). Al momento del alta, continuótratamiento anticoagulante con rivaroxabán. Luego del tratamiento, se realizaron estudios de laboratorio y se repitieron análisis para trombofilia. Frente al hallazgo de hipofibrinogenemia, se realizaron complementarios.

Materiales y métodos: Equipamiento, Sta RMax; para Fg utilizamos Sta liquidFib(método de Clauss). Para Fg por método gravimétrico se utilizó Cl2Ca 2% como activador, incubamos a 37 grados una hora y pesamos en balanza analítica. La polimerización de monómeros de fibrina (PMF) se realizó por cuadriplicado junto a un control, utilizando trombina 0.5NIH/mL como activador y la lectura se realizó en lector de microplaca Mindray a 450nm.

Resultados y discusión: (Tabla.1).Los análisis para Fg mostraron discordancia entre la cantidad de proteína y su función, indicando disfibrinogenemia. La PMF (Tabla.2) mostró afectación en la velocidad de polimerización. La frecuencia de trombosis en pacientes con SAF es alrededor del 30%, y su sola presencia no es suficiente para generar trombosis, por lo que se debe considerar algún factor de riesgo secundario. En el caso presentado, la paciente con hallazgo de disfibrinogenemia no tiene clínica de sangrado y tiene varios factores de riesgo para trombosis. Conocer el comportamiento de cada mutación, permite evaluar la necesidad de terapia de reemplazo y anticoagulación por el SAF.

Tabla.1-Estudios de Laboratorio

	Paciente						Padre	Madre
	07/2023	08/2023	12/2023	02/2024	04/2024	05/2024	02/2024	02/2024
TP(80-120%)	91	77	78	85			80	78
aPTT(24-34seg)	25.4	29.8	28.3	29.8			31.6	29.6
Recto Pqts (150.000-450.000 cel/dL)	325.000	287.000	298.000	298.000			206.000	150.000
TT(14-21 seg)		25.3	27.0	27.0	27.0		27.3	19.3
Fibrinógeno (200-400mg/dL)		103	107	105	106	85	77	441
Anticoagulante Lúpico	Positivo			Positivo				
Corrección TT con PN					Corrige (pool:18.1; mezcla:19.6)			
Semicuantificacion en proteinograma (mg/dL)					220			
Tiempo de sangría (hasta 240 seg)						60		
Retracción del coagulo						Incompleta		
Relación Fg función/cantidad (mayor a 7)						0,5		
Método Gravimétrico (170-486 mg/dL)						170		
Tiempo de lisis de Euglobulinas (hasta 0,7)						Normal		

Rto Pqts: recuento de plaquetas; TT: Tiempo de trombina

Tabla.2-Estudio de polimerización de monómeros de fibrina (PMF)

Parámetros cinéticos de fibrinoformación	Control	Paciente
Fase lag (min)	3	3
Velocidad de fibrinoformación (min^{-1})	0.0264	0.0108
DO máxima	0.273	0.166

07

Estudio para creación de comité de tromboprofilaxis en una institución del interior del Uruguay.

Aguiar, A[(1)]; Faria, D

[(1)]Hemostasis y Trombosis, Asistencial Médica. Maldonado, Uruguay

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La Enfermedad Tromboembólica Venosa representa el 10% de los fallecimientos en los pacientes hospitalizados y es la primera causa de muerte prevenible. Si bien existen protocolos de tromboprofilaxis bien establecidos, los centros hospitalarios de nuestro País no han logrado alcanzar niveles satisfactorios de prevención de esta enfermedad.

Objetivos: Describir la realidad acerca de la tromboprofilaxis en nuestra institución con el objetivo de crear un comité, en vistas a reducir la incidencia de dicha enfermedad. Así, realizamos el primer estudio de indicación de tromboprofilaxis en el Departamento de Maldonado y zona Este de nuestro País.

Metodología: Estudio observacional, transversal, descriptivo, en el período comprendido entre 02/09/2022 y el 06/10/2022. Se solicitó consentimiento a los pacientes participantes y al comité de ética. Se realizaron tablas y gráficos de frecuencia para la descripción de las variables y para su asociación se utilizó test Chi cuadrado. El nivel de significación estadística se fijó en 0,05.

Resultados: Se incluyeron un total de 312 pacientes (tabla 1). De los 193 pacientes con criterio de tromboprofilaxis el 75,6% (146) lo recibió. No se realizó tromboprofilaxis en 47 pacientes que tenían indicación, representando el 24,4%.

Por rango etario, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad y la presencia de criterio de tromboprofilaxis, a mayor edad mayor criterio de indicación de tratamiento, valor $p < 0,001$.

En cuanto a la elección de fármacos utilizados, el 86.8% recibió HBPM, seguido por los nuevos anticoagulantes orales (NACO); (tabla 2).

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el sexo y el criterio de tromboprofilaxis, valor $p = 0,066$. No existió una asociación estadísticamente significativa entre la indicación de tromboprofilaxis y el servicio de ingreso del paciente, valor $p = 0,096$. En el servicio de medicina se realizó correctamente tromboprofilaxis en el 71,7% (81/113) y en el servicio quirúrgico el 88,8% (71/80).

Conclusiones: Se realizó correctamente prevención de la ETEV en 75.6%. Se realizó adecuadamente tromboprofilaxis en el 88,8% en pacientes quirúrgicos contra 71,7% en pacientes médicos. El método de tromboprofilaxis más utilizado fue HBPM constituyendo el 87,5%.

Como internistas y mediante este trabajo demostramos el desafío diario de realizar una correcta tromboprofilaxis buscando evitar complicaciones derivadas de su ausencia, así como procurando una mejoría en la calidad asistencial. Todo esto fue el puntapié inicial para la creación del ansiado comité de tromboprofilaxis en nuestra institución que comenzó a funcionar en mayo de este año.

		Tromboprofilaxis		
		SI	NO	Total
Criterio de Indicación	SI	146	47	193
	NO	6	113	119
	Total	152	160	312

		Criterio de tromboprofilaxis, % (n)		
		SI	NO	Total
Fármaco	HBPM	132	1	133
	NACO	14	5	19
	Total	146	6	152

15

Incidencia de eventos trombóticos agudos durante el post-operatorio de cesárea.

Ardiles, A[(1)]; Alvarez Bollea, MA[(1)]

[(1)]*Hematologia, Sanatorio Allende. Cordoba, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El período posparto, conocido como puerperio, es una fase crucial en la vida de una mujer en la que los cambios fisiológicos inducidos por el embarazo regresan a su estado previo. Las mujeres puérperas tienen un riesgo elevado de desarrollar trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), especialmente después de una cesárea. Este estudio analiza la incidencia de eventos trombóticos agudos en el post-operatorio de cesárea y los factores de riesgo asociados.

Objetivos: Evaluar la incidencia de TVP y TEP en pacientes sometidas a cesárea.

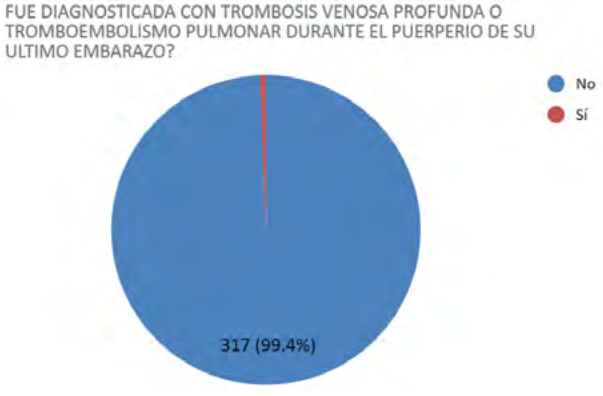
Identificar y relacionar los factores de riesgo asociados con la aparición de eventos trombóticos agudos durante el puerperio.

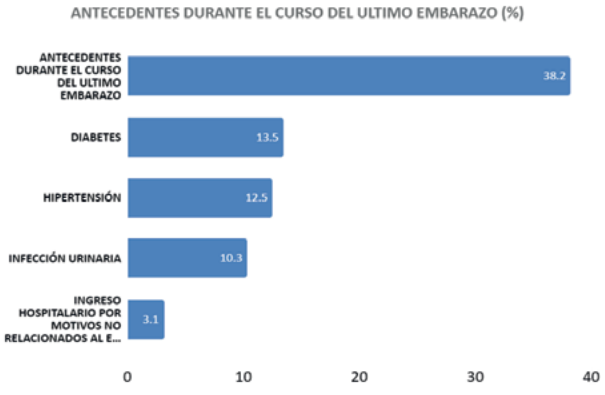
Metodología: Se realizó un estudio descriptivo observacional y prospectivo, incluyendo a 319 pacientes sometidas a cesárea en una institucion entre marzo y agosto de 2023. Se recolectaron datos demográficos, antecedentes médicos, factores de riesgo y síntomas de TVP durante las primeras 6 semanas del puerperio. Los datos fueron analizados utilizando estadística descriptiva y pruebas de hipótesis. Se emplearon pruebas chi-cuadrado para analizar la asociación entre variables categóricas y la incidencia de TVP/TEP, y regresión logística para identificar factores de riesgo significativos.

Resultados: Se encontró que el 38.2% de las pacientes presentaron antecedentes médicos significativos durante el embarazo, incluyendo hipertensión, diabetes gestacional y obesidad. Los factores de riesgo como infección urinaria y el uso de medias de compresión mostraron una relación significativa con la aparición de síntomas de TVP ($p<0.05$). La incidencia de eventos trombóticos agudos, incluyendo TVP y TEP, fue del 0.6% (IC 95%: 0.1%-1.8%). Los análisis de regresión logística revelaron que las pacientes con antecedentes médicos tenían 2.05 veces más probabilidad de desarrollar síntomas trombóticos durante el puerperio (OR=2.05, IC 95%: 1.10-3.82, $p=0.02$).

Conclusiones: El embarazo y el puerperio son períodos de riesgo incrementado para el desarrollo de tromboembolismo venoso (TEV), con la cesárea como un factor de riesgo adicional. Este estudio encontró una incidencia significativa de eventos trombóticos en pacientes puérperas sometidas a cesárea, alineándose con la literatura vigente que indica un mayor riesgo trombótico en esta población. Los resultados subrayan la importancia de una evaluación de riesgo adecuada y la implementación de medidas profilácticas para prevenir TEV en el post-operatorio de cesárea. La identificación de factores de riesgo específicos puede guiar intervenciones clínicas para reducir la incidencia de estos eventos potencialmente mortales.

Palabras clave: posparto, cesárea, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, factores de riesgo, eventos trombóticos, profilaxis.





23

Tromboembolismo venoso en un consultorio de hematologia

Martinez, M[(1)]; Formisano, S[(1)]; Fernandez, R[(1)]

[(1)]Hematologia, Sanatorio Argentino. La Plata, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: el tromboembolismo venos incluye un grupo de enfermedades que abarcan la trombosis venosa profunda, el tromboembolismo pulmonar. La fisiopatología es multifactorial y fue descripta por Virchow en 1856: estasis sanguínea, disfunción endotelial y hipercoagulabilidad.
El objetivo es evaluar las características clínicas, causas y evolución de nuestros pacientes con tromboembolismo venoso.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo descriptivo de las historias clínicas de los pacientes que consultaron por tromboembolismo venosos ente enero 2020 – enero 2024. Se evaluaron edad, sexo. sitio de la trombosis, factores desencadenantes.

Resultados: se diagnosticaron 74 pacientes, con una mediada de edad de 48 años (r21-82). Cuando analizamos en rango etario el 74% eran menores de 59 años. La distribución varón /mujer fue 1/1. Los pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP) fueron 45 (61%) , en 4 pacientes(8%) eran trombosis recurrentes. Tromboembolismo pulmonar TEP 25 pacientess (34%), Trombosis de vana cava superior 1 pte, trombosis axilar y subclavia 1 paciente, trombosis vena cava inferior 1 pte, trombosis yugular 1 pte.
Factores de riesgo asociados: TEP: 14 pacientes asociado a COVID, la mediana de edad de estos ptes fue de 42 años, 3 asociado a TVP, 1 a neumonia, 1 a SAF, 1 vacuna para SARS-Cov 2 (menos de 2ª 3 semanas de la aplicación) . Los casos de TVP se asociaron a cirugía (rodilla – columna) en10 pacientes, Insuficiencia venosa –varices 5 pacientes, Inmovilización 4 pacientes, cáncer 3 Sobrepeso 1 paciente. En 21 (28%) pacientes no se encontró factor desencadenante, Los pacientes recibieron tratamiento inicial con HBPM seguido de acenocumarol, 5 pacientes recibieron tratamiento con rivaroxaban. 4 / 25 pacientes (16%) desarrollaron síndrome post embolia pulmonar (disnea, intolerancia la ejercicio, fatiga, dolor torácico) 3 de ellos post COVID. En el seguimiento 2 pacientes se recuperaron luego de 1 año. 10/45 (22%) desarrollaron síndrome postflebitico. En 5 pacientes 3 M y 2 V se detectó la presencia de síndrome antifosfolipidico media de edad 37 años. No se detectaron causas de trombofilia congénita.

Conclusión: la mayoría de nuestros pacientes tuvieron factores de riesgo asociado (72%) algunos prevenibles (28%) como cirugía ortopédica , inmovilización. También observamos el diagnóstico de tromboembolismo asociado a COVID con una mediana de edad de 42 años más jóvenes de la tradicionalmente reportada antes del COVID.

30

Tromboembolismo venoso en paciente joven: ¿es diferente?

Molnar, S[(1)]; Casais, P[(2)]; Gumpel, C

[(1)]Hematología, Clinica Universitaria Reina fabiola. Córdoba, Argentina.
[(2)]Hematología, Centro de Hematología Pavlosky- Universidad Nacional de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El tromboembolismo venoso (TEV) se incrementa con la edad. Es poco frecuente en población joven pero tiene alto impacto físico y emocional. **Objetivos:** Describir factores de riesgo (FR) más frecuentes para TEV en población joven.Comparar características de pacientes jóvenes con TEV no provocado y provocado. **Material y métodos:** Estudio multicéntrico, retrospectivo. Definimos pacientes jóvenes aquellos con TEV entre 18 y 35 años asistidos desde 01/09/2014 hasta 30/04/2024. Análisis estadístico: chi2 para variables categóricas, cálculo de odds ratio (OR). **Resultados:** 90 pacientes de 3 centros (68 Córdoba, 14 Rosario, 8 Buenos Aires). 64/90 (71.1%) mujeres. Edad 16 a 35 años, media 28 años. Seguimiento medio 53 meses (0-735 meses). 12/90 (13.3%) TEV no provocado y 8/90 (8.8%) TEV recurrente. La localización más frecuente fue trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar, 63/90 (70%). El 48% de las TVP fueron proximales. Otros sitios comprometidos: cerebral 9/90 (10%), miembro superior 4/90 (4.4%), esplácnica 2/90 (2.2%), otras (superficiales, yugular, renal, cava superior) 12/90 (13.3%). 78/90 (86.6%) pacientes presentaban FR (Tabla 1), 33% más de un FR predisponente. 7/90 (7.8%) tenían antecedente familiar de trombosis. En 61/90 (62.8%) se solicitó trombofilia, 22/61 (36%) trombofilia positiva: FVL heterocigota: 46%, PT 20210: 18%, Síndrome Antifosfolípido: 14%, deficiencia proteína S: 9%, deficiencia proteína C: 4%, FVL + PT 20210 heterocigota: 9%. Tratamiento inicial: enoxaparina 67/90 (74.5%), y anticoagulantes de acción directa (DOACS) 13/90 (25.5%). Tratamiento extendido: DOACS 52.5%, dicumarínicos 33.5%, enoxaparina 13%, ninguno 1%. Filtro vena cava 8/90 (8,9%) , tratamiento intervencionista 5/90 (5.5%). Sólo 16/90 (17.7%) recibió anticoagulación extendida. Fallecieron 7/90 (7.7%): 3 cáncer, 1 hemorragia, 1 infección, 1 muerte súbita, 1 hemorragia subaracnoidea. Sólo sexo masculino y el antecedente familiar de TEV e historia familiar de trombosis se asociaron con riesgo de TEV no provocado (OR: 6.57 95% IC 1.46-29.45 y OR:8.37 IC 95%1.34-52.28, respectivamente) (Tabla 2). No hubo diferencias significativas en cuanto a trombofilia, TEV recurrente ni mortalidad entre ambos grupos. **Conclusiones:** a diferencia de lo descripto en adultos mayores, los FR más prevalentes en jóvenes fueron hormonales y anatómicos. El sexo masculino y la historia familiar se asocian a TEV no provocado este grupo etario.

Tabla 1- Factores de riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes jóvenes

Factor de riesgo	N (%)
Hormonal Anticonceptivos orales Embarazo Puerperio	47 (60.2) 29 14 4
Obesidad	15 (19.2)
Inmovilización	8 (10.2)
Anatómico MayThurner Opérculo Torácico Agenesia vena cava inferior	7 (8.9) 4 2 1
Cáncer	5 (6.4)
Infección por SARS-Cov-2	4 (5.1)
Enfermedades reumatológicas	4 (5.1)
Viajes aéreos > 4 hs	3 (3.8)
Cirugía traumatológica	3 (3.8)
Lesión de miembros inferiores	3 (3.8)
Cirugía abdominal	2 (2.5)
Otros (tatuaje, celulitis, escleroterapia)	4 (5.1)

Tabla 2: Caracteristicas de los pacientes jóvenes con tromboembolismo venoso provocado y no provocado

	Provocado n 78 (%)	No provocado n 11 (%)	OR (95% IC)	p
Sexo masculino	18 (23.1)	7 (66.7)	1.46-29.45	0.014
Edad media (años)	17-35 (28.2)	16-34 (28.4)		
Historia familiar	3 (3.8)	4 (33.3)	1.34-52.28	0.023
Trombofilia positiva*	17/50 (34)	5/10 (50)	0.24-1.07	0.07

*La trombofilia fue estudiada en 50/78 (64.1%) de TEV provocado y 10/11 (83.3%) de los no provocados.

51

Recurrencia trombótica en una cohorte pediátrica con tromboembolismo venoso.

Cervio, C[(1)]; Bianco, MB[(1)]; Annetta, E[(1)]; Frontroth, JP[(1)]; Pepe, C[(1)]; Sueldo, E[(1)]; Hepner, M[(1)]; Sciuccati, G[(1)]

[(1)]Servicio de Hematología y Oncología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan". Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El tromboembolismo venoso (TEV) es frecuente en pacientes pediátricos internados en centros de alta complejidad. La recurrencia trombótica (RT) se asocia a morbilidad y mortalidad. Existe escasa información acerca de la RT en pediatría.

Objetivos: Determinar la tasa de incidencia de RT en una cohorte pediátrica con TEV.

Describir características clínicas, tratamiento y evolución de la cohorte con RT.

Comparar características clínicas entre las cohortes con y sin RT.

Métodos: Desde enero 2013 hasta junio 2023 se registraron prospectivamente pacientes consecutivos ≥1mes y ≤18años con diagnóstico de TEV confirmado por métodos de imágenes. Se definieron recurrencia y progresión trombótica según las guías de la ISTH de 2011 y 2023. Se compararon las características clínicas de los pacientes con y sin RT. El tratamiento anticoagulante en el momento de la RT se clasificó como: dosis completa(TAC), interrupción <7 días(TAI) y sin tratamiento anticoagulante(STA). El estudio de trombofilia se realizó de acuerdo a las recomendaciones de la ISTH. Los resultados se expresan en mediana (rango). Se utilizó un nivel de significación de p< 0,05. El análisis estadístico fue realizado con Stata 15.0.

Resultados: En un período de 10 años, se registraron 647 pacientes con TEV, tiempo de seguimiento: 1.7(0.01-11.5) años. Se diagnosticaron 165 eventos de RT (108 1° recurrencias, 20 2°recurrencias, 37 progresiones) en 129/647 pacientes (19.9%): recurrencia exclusiva, 92 pacientes; progresión exclusiva, 21 pacientes; recurrencia y progresión, 16 pacientes. La tasa de incidencia de RT fue 10.3 por 100 paciente-año (IC95%: 9.1-12). Eventos de RT registrados bajo TAC, 22(13,3%) y TAI, 36(21,8%). Las características de los pacientes y de las RT se describen en las Tablas 1 y 2. Se detectó trombofilia hereditaria y/o adquirida en 15/32(47%) pacientes con RT estudiados. En los 5 pacientes con TEV no provocado y RT se detectó: 2/5 anticuerpos antifosfolípidos persistentes; 1/5 deficiencia de proteína S y en 1/5 factor V Leiden heterocigota y aumento de FVIII.

Conclusión: En esta cohorte pediátrica extensa, se observó una tasa de incidencia de recurrencia trombótica elevada. El síndrome de intestino corto y la nutrición parenteral se asociaron a un mayor riesgo de recurrencia trombótica. La mayoría de los pacientes con TEV no provocado y recurrencia trombótica presentaron trombofilia hereditaria y/o adquirida. La recurrencia trombótica se presentó con mayor frecuencia en la etapa temprana del seguimiento y en niños sin tratamiento anticoagulante.

Tabla 1. Características de los pacientes con y sin recurrencia trombótica (RT)

Pacientes	Pacientes con RT	Pacientes sin RT	Valor p
n	129	518	
Edad, años. Mediana (rango)	3.1 (0.1-17.4)	3.5 (0.1-18)	0,63
Masculino, n (%)	76 (58.9)	287 (55.4)	0,47
UCI al diagnóstico, n (%)	54 (41.9)	236 (45.6)	0,44
Condición clínica asociada, n (%)			
Ninguna (TVP no provocada)	5 (3.9)	8 (1.5)	0,12
Catéter venoso central	100 (77.5)	373 (72.0)	0,2
Infección/sepsis	64 (49,6)/40 (31)	303 (58.5)/171 (33.0)	0,17/0,80
Cirugía mayor	54 (41.9)	188 (36.3)	0,2
Cardiopatía congénita	24 (18,6)	112 (21,6)	0,45
Nutrición parenteral	40 (31.0)	110 (21,2)	0,03
Leucemia/Linfoma/Asparaginasa	10 (7.7)/2 (1.5)/8 (6,2)	48 (9,3)/12 (2,3)/31 (6,0)	0,42
Otras enfermedades malignas	14 (10,8)	76 (14.7)	0,25
Síndrome de intestino corto	14 (10,8)	28 (5,4)	<0,001
Otras	20 (15,5)	54 (10,4)	0,10
TVP sintomática n (%)	67 (51,9)	297 (57,3)	0,26
Localización del primer evento trombótico, n (%)			
Sistema venoso inferior	88 (68.2)	339 (65,4)	0,54
Sistema venoso superior	60 (46.5)	179 (34,5)	0,02
Tratamiento, n (%)			
Terapia anticoagulante	121 (9..8)	470 (90.7)	0,26
Activador tisular del plasminógeno	10 (7,7)	10 (1,9)	0,0006
Filtro de vena cava inferior	10 (7,7)	8 (1,5)	0,0001
Mortalidad, n (%)			
Global	30 (23,2)	106 (20,5)	0,5
Atribuible a trombosis	3 (2,3)	1 (0,2)	0,83

Tabla 2. Descripción de los eventos de recurrencia trombótica

Recurrencia trombótica	
Pacientes, n	**108**
Eventos, n (1 o más recurrencias trombóticas)	**128**
Tiempo a la 1ª RT, meses	**1.5 (0,3-71,2)**
RT antes de los 30días del 1er evento, n	**30**
Territorio vascular: venoso/arterial, n	**97/15**
Tratamiento anticoagulante: TAC/TAI, n(%)	**8 (7,4)/29(26,8)**
Progresión	
Pacientes, n	**37**
Eventos, n	**37**
Progresión antes de los 30 días del 1er evento, n	**25**
Tratamiento anticoagulante: TAC/TAI, n(%)	**14(37,8)/7(18,9)**

90

Trombosis valvular protésica: ¿Tenemos una sola terapéutica?

Giumelli, CP[(1)]; Parras, JI[(2)]; Medina, MF[(3)]; Fogar, D[(4)]

[(1)]Hematología, Instituto de Cardiología de Corrientes J.F. Cabral. Corrientes, Corrientes.
[(2)]Ecocardiografía, Instituto de Cardiología de Corrientes J.F. Cabral. Corrientes, Argentina.
[(3)]Laboratorio, Instituto de Cardiología de Corrientes J.F. Cabral. Corrientes, Argentina.
[(4)]Cardiología, Instituto de Cardiología de Corrientes J.F. Cabral. Corrientes, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: Las válvulas protésicas requieren de una adecuada anticoagulación, la baja adherencia al tratamiento anticoagulante con rangos sub-terapéuticos, las interrupciones del mismo, son causales de trombosis valvulares, con incidencia anual 0,1 a 5,7 %. La clínica es variada desde asintomáticos en las trombosis no obstructivas, hasta el shock cardiogénico en las obstructivas. La terapéutica varía dependiendo de la clínica; desde cirugía, trombolíticos o anticoagulación. Las guías sugieren los trombolíticos como una opción válida a la cirugía, pero la terapéutica debe estar personalizada.

Objetivo: presentar 2 casos clínicos con trombosis valvular en diversos contextos, y elegir la terapéutica adecuada.

Casos 1: Paciente de género femenino de 67 años, con reemplazo valvular aórtico con prótesis mecánica en 2015, asintomática hasta noviembre 2021 que consulta por síncope por bloqueo bloqueo-AV que requirió marcapaso y cefalo-hematoma con interrupción de la anticoagulación, previo al procedimiento ecodoppler válvula normo-funcionante. En seguimiento 3 meses post marcapasos presenta trombosis valvular (Figura 1). Se realiza trombolíticos t-PA dosis de 25 mg en 24 hs x 4 días con éxito.

Caso 2: Paciente 58 años de género femenino con diagnóstico de estenosis valvular por fiebre reumática con prótesis aortica mecánica en 2012. El 14/5/23 ACV hemorrágico tálamo-capsular izquierdo con vuelco cuadri-ventricular que requirió drenaje. El 27/7/23 hematoma subdural con re-sangrado. Deciden suspender anticoagulación en forma definitiva. El 30/4/24 consulta en nuestro centro por insuficiencia cardíaca, se interna con eco con trombosis valvular. Se inicia heparina sódica EV por 10 días (tabla 2) radioscopia con caída de los gradientes (fig 2) cabalgando acenocumarol.

Discusión: La terapéutica en las trombosis valvulares no obstructivas está definidas por el tiempo desde el inicio de la clínica, el tamaño del trombo, las embolias sistémicas y el riesgo de sangrado. La misma varió, hasta 1990 era quirúrgica, luego se introdujo la terapéutica trombolítica, y actualmente ésta, a bajas dosis y modalidad lenta (6 hs) o ultra-lenta (24hs), con una efectividad reportada >90% con sangrado <2%. Se utilizó la infusión ultra lenta y bajas dosis en el caso 1 y la anticoagulación con HNF y AVK en el caso 2 debido al status neurológico previo.

La mortalidad a 30 días para los pacientes con NYHA clase I-II es 5%, por lo que la elección de la terapéutica es crucial en cada caso en particular.





50

Deficiencia de factor VII hereditario en una población hospitalaria

Domínguez, MdlP[1]; Octaviano, AG[1]; Lista, LJ[2]; Salvo, M[3]; Mediavilla, A[4]; Alsina, N[1]; Lagrotta, P[4]; Maldonado, MG[1]; Benítez, MP[5]; Quesada, A[5]; Mónaco, SB[1]; Riccheri, MC[4]

[1]*Laboratorio, Hospital Nacional Prof. A. Posadas. El Palomar, PBA, Argentina.*
[2]*Otorrinolaringología, Hospital Nacional Prof. A. Posadas. El Palomar, PBA, Argentina.*
[3]*Adolescencia, Hospital Nacional Prof. A. Posadas. El Palomar, PBA, Argentina.*
[4]*Hematología y oncología pediátrica, Hospital Nacional Prof. A. Posadas. El Palomar, PBA, Argentina.*
[5]*Hematología, Hospital Nacional Prof. A. Posadas. El Palomar, PBA, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El factor VII (FVII) es una proteasa de la vía extrínseca de coagulación, dependiente de vitamina K. Su nivel hemostático es 10%, su ausencia es incompatible con la vida.

La deficiencia congénita de FVII es la más común de las alteraciones hereditarias poco frecuentes. Afecta 1/500000 personas de la población, aunque está subdiagnosticada. Está causada por alteraciones del gen F7 (cromosoma 13q34), provocando síntesis disminuida o función reducida del factor. La herencia es autosómica recesiva con penetrancia variable y heterogeneidad clínica: genotipos idénticos causan fenotipos diversos.

Objetivos: Realizar un relevamiento y registro de pacientes con deficiencia hereditaria de FVII de nuestro hospital.

Categorizarlos según su grado de severidad clínica.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal entre enero 2022 y abril 2024.

Se realizaron tiempo de protrombina (TP) (NeoPTimal-Stago-conejo) y actividad de FVII (STA®Deficient VII-Stago) en muestras de plasma citratado en coagulómetro STA-Compact Max®(coagulométrico).

La información clínica y resultados de laboratorio se obtuvieron del sistema informático e historias clínicas.

Las manifestaciones clínicas se categorizaron acorde a la clasificación de severidad de sangrado del European Network of Rare Bleeding Disorders.

Resultados: En 28 meses se realizaron 95.853 TP (78.599 pacientes); 23.292 (24.3%) mostraron alteraciones.

Se realizó FVII a 297 pacientes; en 103 (34,6%) la actividad fue <70%: 41 por causas secundarias o adquiridas y 51 de carácter hereditario (27 sexo masculino y 24 femenino, edades 1-76 años). En 11 pacientes queda pendiente la confirmación del factor, no se consideraron para este estudio. GRÁFICO 1.

El análisis de la expresión clínica observada se detalla en GRÁFICO 2 y TABLA 1.

4 (8%) pacientes presentaron severidad Grado III (sangrado de SNC en 2 pacientes, postquirúrgico en 1 y hemorragia digestiva severa en 1 paciente. 25 pacientes (49%) fueron asintomáticos.

Motivo de consulta más frecuente: epistaxis en pediatría y metrorragia en mujeres.

Tratamiento: un paciente recibe profilaxis bisemanal con factor VIIr. Tres pacientes recibieron tratamiento secundario a sangrado.

Conclusiones: Las manifestaciones de sangrado por deficiencia de FVII son heterogéneas acorde a severidad y localización, abarcan desde episodios hemorrágicos graves hasta ausencia de los mismos.

Uno cada 1500 pacientes con solicitud de coagulograma presentó deficiencia hereditaria de FVII. Este resultado muestra un sesgo, dado que, 24 pacientes fueron estudiados por antecedentes familiares.

Debe profundizarse la búsqueda de esta entidad independientemente del nivel de TP: en nuestro estudio, 9 de los 51 pacientes (18%) con TP normal tenían clínica o historia familiar.

GRÁFICO 1: causas de deficiencias de factor VII



GRÁFICO 2: grado de severidad de la deficiencia

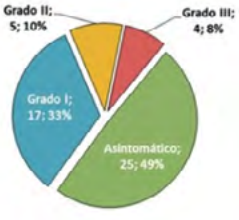


TABLA 1: detalle de la expresión clínica observada y tratamiento

Fenotipo	Asintomático: sin sangrado	Grado I: sangrado posterior a trauma o terapia antitrombótica	Grado II sangrado menor espontáneo (epistaxis, menorragia)	Grado III sangrado mayor espontaneo (sangrado de SNC, gastrointestinal)
n	25	17	5	4
%	49	33	10	8
Rango TP (%)	26 - 82	45 - 79	42 - 60	<10 – 57
Rango VII (%)	4 - 64	18 - 65	32 - 42	1 – 52
Clínica (n)	Estudio por familiar (17) Hallazgo de laboratorio (8)	Epistaxis (10) Petequias (7) Hematomas aislados (2) Sangrado odontológico (1)	Metrorragias (4) Epistaxis (2) Hematomas inguinales (1) Sangrado odontológico (1) Sangrado quirúrgico (1) Hemorragia subjuntival (1) *	Sangrado SNC (2) *; ** Sangrado quirúrgico (1) *** Hemorragia digestiva severa (1) ***
Tratamiento (*)	–	–	*Factor VIIr post cirugía	* Profilaxis con VIIr ** PFC post sangrado *** PFC pre y post operatorio

58

¿Las pruebas de solubilidad agregan valor al diagnóstico de las alteraciones del Factor XIII (FXIII)?

Fochesato, MM[(1)]; Alberto, MF[(1)]; Blanco, AN[(1)]; Sánchez Luceros, A[(1)]

[(1)]*Departamento de Hemostasia y Trombosis, IIHEMA-Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Hipótesis y Objetivos: Las determinaciones de FXIII funcional (FXIIIf) e inmunológicas (FXIII-A/FXIII-B) son las recomendadas para categorizar su déficit. Las pruebas de solubilidad del coágulo en tubo (SCs) constituyen metodologías decribado con sensibilidad suficiente para identificar déficits severos. A diferencia del FXIIIf que emplea un sustrato artificial, las SCs evalúan la acción enzimática del FXIII sobre fibrina.

Debido a discrepancias observadas, entre FXIIIf vs SCs, modificamos la técnica de SC en urea (SCu) para detectar la disolución del coágulo en tiempo real, midiendo dispersión de luz, con registro automático, denominada SCu en placa (SCuP). A continuación describimos esta técnica y su comportamiento en diferentes situaciones.

Metodologías: FXIIIf (determinación fotométrica), FXIII-A (ELISA), SCu: calcio 25mM+urea 5M, SC en acético: calcio 25mM+ácido acético 2% (SCa) y SCuP: por pocillo se agrega buffer Owren pH 7,35 (50L)+plasma pobre en plaquetas (50L)+calcio 25mM (50L), se incuba a 37C hasta formación del coágulo, se adiciona urea 5M (L), se incuba a 37C y se registra la absorbancia a 600nm en función del tiempo (SPECTROstar Nano Microplate Reader, BMG LABTECH). Se analizaron controles normales (CN), dos pacientes deficientes congénitos y un paciente con sospecha de déficit adquirido: basal, mezclas paciente+normal y post-infusión de FibrogaminnP.

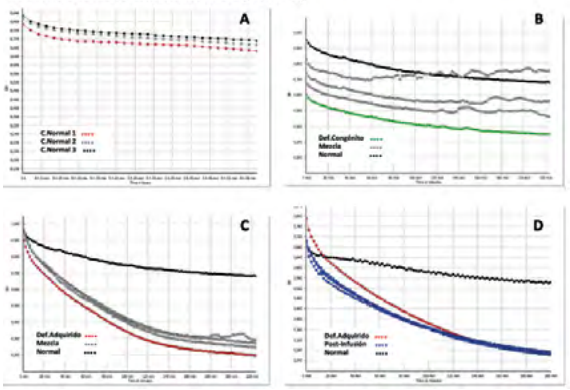
Tabla: Comportamiento de FXIIIf, XIII-A, SCu y SCa en controles normales y deficientes de FXIII (congénito y adquirido)

	FXIIIf (VR: 70-140%)	FXIIIf observado /esperado	FXIII-A (VR: 50-150%)	SCu (Insoluble a 24h)	SCa (Insoluble a 72h)
C. Normal 1	92	--	--	> 24 h	72 h
C. Normal 2	112	--	--	> 24 h	> 72 h
C. Normal 3	103	--	--	> 24 h	73 h
C. Normal 4	99	--	--	> 24 h	> 72 h
Def. Congénito	13	--	11	> 24 h	42 h
Normal	99	--	143	> 24 h	> 72 h
P+N 50%	58	1,04	54	> 24 h	> 72 h
P+N 25%	35	1,01	43	--	--
P+N 12,5%	23	0,97	20	--	--
Def. Adquirido	27	--	55	45 min	5 min
Normal	99	--	143	> 24 h	> 72 h
P+N 50%	60	0,95	109	no corrige	no corrige
P+N 25%	47	1,04	86	--	--
P+N 12,5%	27	0,75	52	--	--
Def. Adquirido PRE infusión	28	--	61	83 min	4 min
POST 30min	64	0,78	118	> 24 h	12 min
POST 60min	65	0,79	111	> 24 h	12 min
POST 120min	66	0,80	133	> 24 h	12 min

Resultados: Los trazados de SCuP fueron analizados conjuntamente con los resultados de SCu, SCa, FXIIIf y FXIII-A, considerando el contexto clínico. En CN y deficientes congénitos sin inhibidor (paciente/mezcla) la SCuP se comportó de modo semejante a SCu, SCa y en concordancia con los niveles de FXIIIf y FXIII-A (tabla/figura A-B). En el caso adquirido (hematuria y hematoma muscular espontáneo, sin antecedentes personales/familiares de sangrado; FXIIIf:28%) los tiempos para SCu, SCa y SCuP fueron muy cortos y discordantes en relación a los niveles de FXIIIf (tabla/figura C). A diferencia de FXIIIf y FXIII-A; las SCu, SCa, SCuP de las mezclas paciente+normal sugirieron efecto inhibitorio/interferencia (tabla/figura C). Las respuestas post-infusión también fueron discrepantes (tabla/figura D). La SCuP fue la prueba que mejor evidenció el efecto inhibitorio/interferencia (figura C-D).

Conclusión: Las SCs (SCu, SCa, SCuP) fueron capaces de detectar discrepancias con la medición FXIIIf medido mediante un sustrato artificial y en concordancia con el fenotipo clínico. La SCuP permitió detectar de modo claro, objetivo y reproducible el comportamiento de la SC en función del tiempo, en diferentes contextos: CN, pacientes deficientes, efectos inhibitorios/interferencias, evidenciando la necesidad de contar con pruebas que evalúen la actividad del FXIII sobre sus sustratos biológicos.

Figura: Comportamiento de SCuP en controles normales-A, mezclas paciente + normal en deficientes de FXIII (congénito-B y adquirido-C) y post-infusión de concentrado de FXIII (deficiente adquirido-D)



61

El laboratorio de hemostasia en el diagnóstico y seguimiento del tratamiento del déficit de Factor XIII (FXIII)

Fochesato, MM[(1)]; Grosso, SH[(1)]; Forastiero, RR[(2)]; Ingratti, MF[(1)]; Alberto, MF[(1)]; Blanco, AN[(1)]; Sánchez Luceros, A[(1)]

[(1)]Departamento de Hemostasia y Trombosis, IIHEMA-Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires, Argentina.
[(2)]MANLAB. Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

La deficiencia de FXIII presenta síntomas hemorrágicos, que correlacionan con la actividad plasmática (FXIIIf), clasificados en grado III (umbilical/gastrointestinal/sistema nervioso central, hemartrosis, hematomas), II (muco-cutáneo) y I (post-trauma).

El objetivo terapéutico es prevenir hemorragias mayores y se sugiere 15% como valor crítico (VC). La vida media del FXIII (11-14 días) permite administrar profilaxis cada 4-6 semanas. Se presume que el mayor riesgo de sangrado sea durante el valle previo a la nueva dosis, aunque se desconoce si existe correlación entre niveles valle y sangrado.

Nos proponemos mostrar la utilidad de las diferentes pruebas en el control y seguimiento del tratamiento profiláctico.

Análisis retrospectivo (2022-2024) de pacientes con déficit severo (ISTH-BAT 3-20) congénito (FXIIIf<1%) (C1, C2, C3, C4) y adquirido (FXIIIf 17%) (A1) en tratamiento profiláctico (Tabla). Laboratorio: FXIIIf (fotométrico), FXIII-A (ELISA), solubilidad del coágulo (SC) (calcio 25mM+urea 5M-SCu, calcio 25mM+ácido acético 2%-SCa) y solubilidad en placa (calcio 25mM+urea 5M-SCuP). Evaluamos: respuesta al tratamiento pre-post infusión (FibrogaminnP), corrección in vitro y velocidad de depuración.

-Respuesta al tratamiento: 9/16 controles presentaron valores pre-infusión menores al VC (FXIIIf 9-14%)(Figura 1). Estos pacientes fueron reevaluados y también las posibles causas del nivel no-deseado (aumento de peso, inhibidores, depuración aumentada). Las dosis y/o el intervalo de administración, fueron ajustados según cada paciente. C4 (adolescente con aumento de peso constante) presentó 5/7 controles <15%, requiriendo correcciones reiteradas al tratamiento. No se registró ningún evento hemorrágico.

-Corrección in vitro: en 6 casos evaluados (pre-infusión <15%) no se detectó efecto inhibitorio sobre FXIIIf en mezclas paciente+normal (Figura 1). El paciente A1 presentó SCa (4min) y SCu (83min) discordantes con el nivel de FXIIIf (28%) (Figura 1); las pruebas de mezclas para SCa, SCu y SCuP no corrigieron, sugiriendo efecto inhibitorio/interferencia.

-Depuración aumentada: fue evaluada en C4 y A1. C4 presentó niveles de FXIIIf observados (O) post-infusión (30min-21d) similares a los esperados (E) (mediana O/E 1,10). Para A1 fueron algo menores (mediana O/E 0,79) pero constantes en el tiempo (Figura 2). La SCuP (30/60/120min) normalizó post-infusión en C4, pero no en A1.

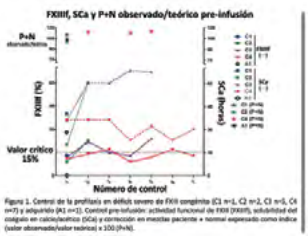
El laboratorio es indispensable en el diagnóstico y el manejo profiláctico.

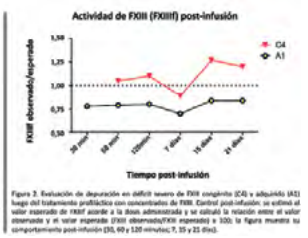
La combinación de diferentes pruebas posibilita identificar mecanismos (déficit funcional/inmunológico, inhibidores, depuración), contribuyendo a definir la alteración y su condición (congénita/adquirida).

Los controles, especialmente frecuentes en pacientes en etapas de crecimiento (pediátricos) o con cambios bruscos de masa corporal, son esenciales para mantener niveles seguros (15%) mediante incremento de dosis y/o disminución del intervalo de infusión.

Paciente	Sexo	Edad al control (años)	ISTH -BAT	Número de control	FXIIIf (%) VR:70-140	FXIIIf corrección	FXIII-A (%) VR:50-150	SCa (horas) VR<72	SCu (horas) VR<24	ScuP curva de absorbancia
C1	F	34	18	1	13	110	10	42	>24	Déficit
C2	F	43	20	1	9	100	-	20	>24	-
				2	23	-	25	60	>24	-
C3	M	30	6	1	12	-	-	36	>24	-
				2	22	-	-	60	>24	-
				3	15	-	11	60	>24	-
				4	13	-	14	68	>24	-
				5	24	-	20	67	>24	-
C4	M	16	3	1	11	-	-	36	>24	-
				2	14	114	9	36	>24	-
				3	17	-	-	36	>24	-
				4	9	113	13	23	>24	Déficit
				5	12	115	9	32	>24	-
				6	17	-	20	23	>24	-
				7	13	-	-	30	>24	-
A1	M	19	6	1	25	103	55	0,07	1,23	Inhibidor/ Interferencia

Tabla. Control pre-infusión en déficit severo de FXIII congénito (C1 n=1, C2 n=2, C3 n=5, C4 n=7) y adquirido (A1 n=1). Sexo: femenino (F), masculino (M); Edad al control: al momento primer control de este estudio; ISTH-BAT (ISTH-SSC *Bleeding Assessment Tool)* rango normal: pediátrico <18 años (0-2), adultos mujer (0-5) y varón (0-3); FXIIIf: FXIII actividad funcional, en color rojo controles menores al valor crítico de 15%. FXIIIf corrección: mezclas paciente + normal expresado como índice (valor observado/valor teórico) x 100. FXIIIA: determinación inmunológica de la subunidad A. SCa: solubilidad del coágulo en calcio/acético. SCu: solubilidad del coágulo en urea. SCuP: patrón de la curva de la solubilidad del coágulo en urea en placa.





65

Deficiencia hereditaria de factor x: reporte familiar

Lagrotta, P[1]; Domínguez, MdlP[2]; Octaviano, AG[2]; Riccheri, MC[1]

[1]*Hematología y Oncología pediátrica, Hospital Nacional Prof. A. Posadas. El Palomar, PBA, Argentina.*
[2]*Laboratorio, Hospital Nacional Prof. A. Posadas. El Palomar, PBA, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El factor X (FX) es un factor dependiente de vitamina K, desempeña un rol importante en la formación de trombina. Su deficiencia es un trastorno hemorrágico muy raro (prevalencia 1:1.000.000) de herencia autosómica recesiva, de gravedad variable; la severidad se correlaciona con el grado de deficiencia. Se asocia con mayor riesgo de sangrado que otras deficiencias de factores de coagulación. Se sospecha cuando el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada son anormales y corrigen con plasma normal.
La European Network of Rare Bleeding Disorders propuso una clasificación en base a niveles del FX: Severa <10%-Moderada 10%–40%-Leve >40%.
Niveles menores de 10% se asocian a alto riesgo de sangrado espontáneo.
Pacientes con déficit leves pueden no presentar hemorragias. Existen pocos reportes en la bibliografía.
Objetivos: Describir las características clínicas, manejo terapéutico y evolución de una familia con déficit de FX.
Material y métodos: Trabajo descriptivo, retrospectivo y observacional de una familia atendida en el servicio.
Reporte familiar: 1-Niño sin complicaciones de la hemostasia hasta la consulta. En noviembre 2023 ingresa a guardia por cuadro gastrointestinal con deposiciones sanguinolentas de 48 horas de evolución. Resultados de laboratorio y estudios complementarios en TABLA 1. Recibió 3 dosis de vitamina K endovenosa sin cambios en el coagulograma, se administró una unidad de plasma fresco congelado (PFC) y una de crioprecipitados, lográndose mejoría clínica y de laboratorio. 45 días postransfusión de PFC se solicita laboratorio y se estudia al grupo familiar (TABLA 2). En mayo se realiza endoscopia programada (previo PFC) presentado sangrado posterior al procedimiento. Se administra complejo protrombínico con buena respuesta.
2-Madre G3,P1,C2. En la última cesárea presentó hemorragia intracesárea, requiriendo TGR.
3-Hermana con déficit moderado, asintomática.
4-Padre con dosaje normal, asintomático.
Discusión: El déficit de FX es una entidad poco frecuente; este grupo familiar evidencia el espectro variable de sangrado acorde al nivel de FX.
El paciente 1 con deficiencia grave presentó una hemorragia intestinal, muy infrecuente en edad pediátrica; su madre, con déficit leve (en límite inferior) presentó hemorragia intracesárea. Su hermana, con déficit moderado, sin manifestaciones hemorrágicas. Sin embargo, es importante estar expectantes al momento de su menarca.
Respecto a la terapéutica: con déficit leve, las terapias tópicas y agentes antifibrinolíticos pueden ser suficientes. En déficit severo, el reemplazo del FX se puede lograr con PFC o concentrados de complejo de protrombina. No hay en nuestro país concentrado especifico de FX.

TABLA 1 : Resultados de laboratorio y estudios complementarios del Paciente.

Paciente (3 años)					
Laboratorio				Estudios complementarios	
Hematocrito VR: (36,3 - 42,1 %)	37,0%	TP (VR: 70-120%)	28% (corrigo con PN)	Ac enfermedad celíaca	negativos
Hemoglobina (VR: 11,7 - 15,5 g/dL)	12,0 g/dL	APTT (VR: 29-42 seg)	87,0 seg (corrigo con PN)	Calprotectina	normal
Leucocitos (VR: 4,3-10,3 x10³/uL)	9,6 x10³/uL	Factor II (VR: 70-120 seg)	65%	Videocolonoscopía	sin alteraciones
Plaquetas (VR: 140-400 x103 /uL)	296 x10³/uL	Factor V (VR: 70-120 seg)	100%	Coprocultivo	negativo
		Factor VII (VR: 70-120 seg)	100%		
		Factor X (VR: 70-120 seg)	6%		
		Factor VIII (VR: 50-150 seg)	49%		
		Factor IX (VR: 50-150 seg)	39%		

TABLA 2: manifestaciones clínicas y laboratorio de hemostasia de la familia en estudio.

	Paciente (3 años)	Hermana (11 años)	Madre	Padre
Manifestaciones clínicas	Hemorragia intestinal	Asintomática No Menarca	Complicación hemorrágica durante la cesárea. (2012) Requirió TGRD	Sin deficiencia, asintomático.
Laboratorio				
TP (VR: 70-120%)	TP 23%	TP 51%	TP 69%	TP 98%
APTT (VR: 29-42 seg)	KPTT 83,6 seg	KPTT 54,8 seg	KPTT 40,0 seg	KPTT 33,0 seg
Factor X (VR: 70-120 seg)	Factor X 6%	Factor X 28%	Factor X 42%	Factor X 82%
Otros factores	normales	***	***	***

104

Hallazgo incidental de deficiencia de factor XII en una mujer embarazada

Aberastain, A[(1)]; Alume, J[(1)]; Capitani, R[(1)]; Fernández, M[(1)]; Fusari, G[(1)]; Kordys, E[(1)]; López, JM[(1)]; Valdivieso, C[(1)]

[(1)]Servicio de Hematología, Hospital El Carmen. Godoy Cruz, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El Factor XII (FXII) es una serinoproteasa involucrada tanto en la iniciación de la coagulación, como en la fibrinólisis. Además, tiene actividad inflamatoria, ya que aumenta la permeabilidad de la pared vascular.
La deficiencia congénita de FXII, una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva, suele detectarse incidentalmente mediante un Tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) prolongado.
Esta condición rara vez causa diátesis hemorrágica significativa, y se asocia con mayor frecuencia a complicaciones tromboembólicas o puede, incluso, permanecer asintomática.

Caso clínico: se presenta el caso de una mujer de 30 años de edad, cursando un embarazo de 14,6 semanas, que ingresa al servicio de emergencia por dolor pélvico. La paciente no reporta sangrado ginecológico ni otros síntomas acompañantes. Entre sus antecedentes personales se encuentra una cesárea y un aborto espontáneo de 9 semanas. No refiere antecedentes personales ni familiares de eventos hemorrágicos o trombóticos. El examen físico y la ecografía obstétrica fueron normales. Los análisis de laboratorio mostratron: Hemograma normal, TP: 89%, APTT: 274" (ICA: 1%), Fg: 507 mg/dl, TT: 13,1", FV: 83,1%, FVIII: 213,5%, IX: 127,2%, XI: 85,3%, XII: 1,1 %, Anticoagulante Lúpico (test de Russell): negativo.
Los estudios familiares evidenciaron que tres familiares de primer grado tuvieron valores normales de APTT y FXII, mientras que una hija presentó un APTT de 44,6" (ICA: 9%) y FXII de 22,5%. Se realizó el estudio molecular de la región codificante, tanto de la paciente como de sus 4 familiares de primer grado, no revelando variantes patogénicas en ninguna de las muestras evaluadas. Se están esperando los resultados del análisis del exón 10.
La evolución del embarazo fue normal y, por solicitud de la paciente, se realizó una cesárea electiva en la semana 39 de gestación, con medidas tromboprofilácticas adecuadas.

Conclusión: La deficiencia congénita de Factor XII, aunque rara y generalmente asintomática, puede ser detectada incidentalmente. Este caso resalta la importancia de considerar la deficiencia de FXII en el diagnóstico diferencial cuando se encuentra un APTT prolongado y subraya la necesidad de una evaluación y manejo adecuados para prevenir complicaciones tromboembólicas, especialmente en situaciones de alto riesgo como el embarazo. Además, ilustra la importancia del seguimiento familiar para identificar posibles portadores y afectados por la deficiencia de FXII.

110

Actividad de factor VII no dosable en una paciente sin sangrado. A propósito de un caso

Gonzalez, FM[(1)]; Mereles, S[(1)]; Rigacci, MF[(1)]; Colimodio, D[(1)]; Palumbo, S[(2)]; Rosa, C[(1)]

[(1)]Laboratorio, Hospital Universitario Austral. Pilar, Argentina.
[(2)]Servicio de Medicina Transfusional, Hospital Universitario Austral. Pilar, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La deficiencia congénita del factor VII (FVII) es el trastorno congénito raro más común.Se clasifica en tipo I, defectos cuantitativos y tipo II, defectos cualitativos.

Se han informado numerosas mutaciones en todo el gen F7. Dentro de estas, por ejemplo, la variante denominada FVII de Padua, muy poco común, provoca una alteración en la que las mediciones del tiempo de protrombina (TP) y la actividad del FVII (FVII:C) arrojan resultados diferentes según las fuentes de tromboplastina utilizadas. En pacientes con deficiencia de FVII se observan cuadros clínicos heterogéneos, desde asintomáticos hasta potencialmente mortales.

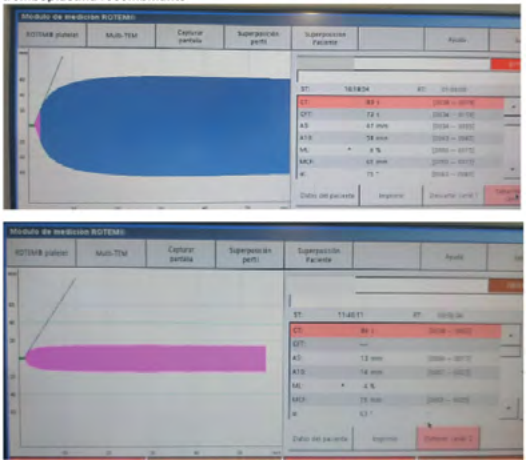
Caso clínico: Mujer de 75 años con antecedentes de déficit congénito de FVII, sin clínica de sangrado acude al laboratorio para la realización de estudios previos a una cirugía de túnel carpiano. En el coagulograma básico se obtuvo un TP de 15% (VR:70-120%) utilizando tromboplastina de cerebro de conejo en un coagulómetro con detección óptica. El tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) de 30s (VR:25-37s), el fibrinógeno 262 mg/dl (VR:200-400 mg/dl) y el tiempo de trombina 15s (Normal h/18s). El FVII:C con reactivo de cerebro de conejo fue no dosable (Menor a 1%) y los dosajes de factores II, V, VIII, IX, X y XI normales. El TP corrigió con el agregado de plasma normal. Por el antecedente de la paciente se decide realizar el TP con otra fuente de factor tisular. El TP con tromboplastina recombinante humana: 62% y FVII:C:18%. Los resultados fueron confirmados con nueva muestra. También se realizó una tromboelastometría rotacional (ROTEM). En el EXTEM (tromboplastina recombinante) se obtuvo un tiempo de coagulación (CT): 89s (Normal h/79s), con marcada firmeza, amplitud y máxima lisis baja. En el FIBTEM se obtuvo un CT: 84s (Normal h/62s). Ver Tabla 1 y Figura 1.

Discusión: Se observó una discordancia de los resultados obtenidos con las diferentes tromboplastinas. Con la tromboplastina recombinante humana se obtuvieron resultados coincidentes con los antecedentes de la paciente. El CT prolongado en EXTEM y FIBTEM correlacionan con la deficiencia de FVII, aunque no es común que la deficiencia de un solo factor logre alterarlos. Aunque no están disponibles las determinaciones del FVII antigénico ni el estudio genético, en estos casos de alteraciones cualitativas es importante la sospecha y realización del TP utilizando una fuente de factor tisular recombinante humano, para evitar administraciones innecesarias de factores en los pacientes.

Tabla 1. Resultados del laboratorio de hemostasia y ROTEM

Prueba	Resultado	Valores de referencia
TP (tromboplastina de cerebro de conejo)	15%	70-120%
APTT	30s	25-37s
Fibrinógeno	262 mg/dl	200-400 mg/dl
Tiempo de trombina	15 s	Hasta 18s
FVII (tromboplastina de cerebro de conejo)	<1%	70-120 %
Factor II	102%	70-120 %
Factor V	89%	70-120 %
Factor VIII	97%	50-150 %
Factor IX	109%	50-150 %
Factor X	112%	70-120 %
Factor XI	92%	50-150 %
TP (tromboplastina recombinante humana)	62/65%	70-120%
FVII (tromboplastina recombinante humana)	18/21%	65-120%
ROTEM EXTEM - CT	89s	38-79s
ROTEM EXTEM - Máxima lisis (ML)	4%	<15%
ROTEM FIBTEM - CT	84s	hasta 62s
ROTEM FIBTEM - Máxima lisis (ML)	4%	<15%

Fig 1. Resultados de la prueba viscoelástica: EXTEM y FIBTEM con tromboplastina recombinante



06

Hemorragia intracerebral en adolescente con deficit de Factor V tratado con Factor VIIr.

Sliba, G[(1)]; Nally, P[(2)]; Morales, F[(3)]; Ruggiero, A[(3)]; Serralunga, c[(1)]; Lisazu Denis, C[(1)]; Do Santos, S[(1)]; Martinez, M[(4)]; Casanova, L[(5)]

[(1)]Hematologia y Hemoterapia, HIEMI. Mar del Plata, Argentina.
[(2)]imagenes, hiemi. mar del plata, argentina.
[(3)]laboratorio, hiemi. mar del plata, argentina.
[(4)]Hematologia, Sanatorio Argentino. La Plata, Argentina.
[(5)]pediatria, hiemi. mar del plata, argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: Presentamos un adolescente de 13 años con deficiencia de factor V y múltiples antecedentes hemorragiparos que ingresa por sangrado intracerebral.
El caso representa un desafío para su tratamiento.

Caso clínico: Niño que consulta a los 4 años con sangrado severo de mucosa yugal, realizándose diagnóstico de déficit congénito de factor V de la coagulación (4%). Realiza tratamiento con plasma fresco congelado (PFC) y ácido tranexamico (ATX) con buena evolución. Presentó durante su infancia sangrados mucosos múltiples, hemartrosis y hematomas musculares que requirieron PFC, ATX y transfusión de glóbulos rojos (TGR).

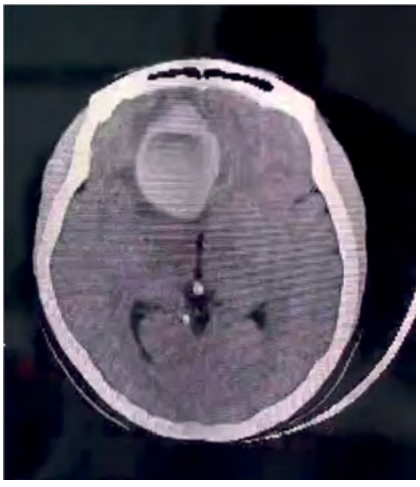
A los 8 años ante evento de hemartrosis que requirió PFC presentó TRALI (lesión pulmonar aguda producida por transfusión) con buena respuesta al tratamiento. Desde ese momento recibe transfusiones de donante masculino y premedicación con corticoides.

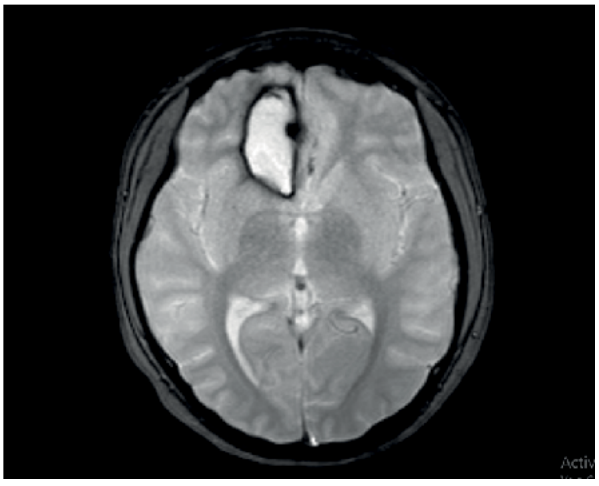
En Setiembre de 2023 con 13 años ingresa por cefalea intensa y vómitos de 4 días, sin compromiso del sensorio. En TAC se observa hemorragia intraparenquimatosa frontal derecha (53x32x35) con desplazamiento de la línea media.

Inicia PFC 20 ml/kg cada 8horas y factor VII activado recombinante (rFVIIa) 70 ucg /kg/día por 5 días. Durante dos meses continua con plasmaferesis cada 12 horas con leve disminución de volumen tomografico (48x27x24). Los dosajes de factor V durante internación permanecieron entre 20 y 35%. Por escasa respuesta e hipertensión arterial secundaria a volumen se solicita tratamiento con aféresis de plaquetas diarias y rFVIIa, que llevo un mes aprobarse por ser una indicación off label. Comenzó el tercer mes de internación con plaquetas diarias y rFVIIa 90 ug/kg cada 3 horas por 3 días, y aumento gradual de intervalo interdosis para lograr infusión de 90ucg/kg/día. Al mes de este tratamiento (4 meses del diagnóstico) se realizó imagen constatándose una notable involución del tamaño del hematoma (39x14x18 mm).

Se continúa con profilaxis secundaria con rFVIIa 90 ucg/kg/día en días alternos por el alto riesgo de recurrencia del sangrado.

Discusión: El caso presentado genera un desafío terapéutico en un desorden hemorrágico infrecuente con un evento de sangrado mayor. El tratamiento prolongado con hemocomponentes genera además de las reacciones adversas transfusionales, HTA, infecciones y perdida de accesos vasculares periféricos. Dada la severidad del cuadro, ausencia de tratamiento específico en déficit de factor V se decidió utilizar rFVIIa basado en su mecanismo de acción, logrando una respuesta exitosa, desconociéndose la duración optima de la profilaxis.





10

Alteración de la hemostasia en pacientes ambulatorios infectados con virus de dengue

Iglesias Varela, mL[(1)]; Pasqualini, N[(2)]; Moro, J[(1)]; Donlo, L[(1)]; Quintero Perozo, M[(1)]; Siracusa, MA[(1)]; Monzón, K[(1)]; Díaz, N[(1)]; García País, R[(1)]; Maggi, L[(3)]

[(1)]Sector Hemostasia, Laboratorio Rossi. CABA, Argentina.
[(2)]Sector Biologia Molecular, laboratorio Rossi. CABA, Argentina.
[(3)]Dirección técnica, Laboratorio Rossi. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: Existen reportes en los cuales el mecanismo de coagulación se ve afectado por la infección del virus de dengue transmitida por la hembra del mosquito Aede Aegypti , luego de haber picado a un individuo portador.

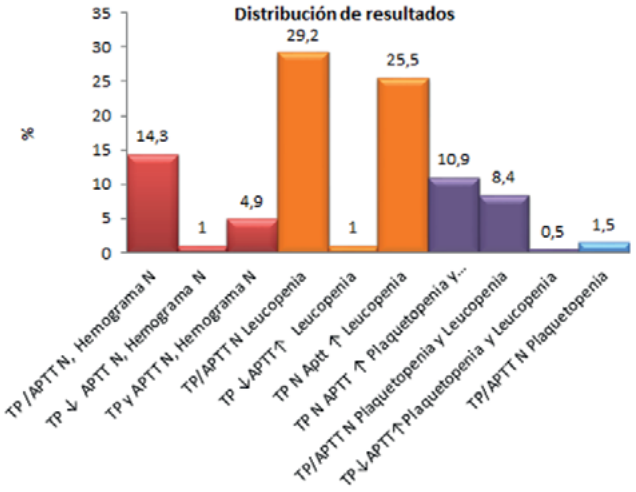
Objetivos: Analizar los resultados obtenidos en las pruebas de Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT) y su correlación con el hemograma, en pacientes dengue detectable por PCR; en el mes pico de transmisión.

Metodología: Se analizaron retrospectivamente todos los individuos ingresados durante el mes de marzo, que tenían PCR positiva para dengue (955). Se descartaron muestras derivadas de las cuales no se poseía información. Se analizaron aquellos con solicitud de TP, APTT y hemograma (202/905); 90 mujeres (F) y 112 hombres (M), edad entre 6 y 88 años. Las muestras fueron procesadas en equipos ACL TOP 300 y 350 (IL). Como reactivo de TP se utilizó Recombiplas Tin 2G (RTF) (IL) VR: 70-120%; para el APTT: STA-PTT automate (Stago) VR: 22-34 seg. La detección de dengue se realizó según la tecnología RealStar® Dengue RT-PCR Kit 3.0, test diagnóstico in vitro, basado en PCR en tiempo real, para la detección cualitativa del ARN específico de virus del dengue (DENV); esta técnica no diferencia en los distintos serotipos. Los hemogramas se procesaron en equipos Sysmex XN-1000 (Roche).

Resultados: De los 202 pacientes analizados; 94 (46.5%) tuvieron alteración en el TP o el APTT con o sin alteración en el Hemograma. De estos 94, sólo se les hizo seguimiento a 26 (27%); viendo que se normalizaban los valores entre los 2-5 días.
Figura 1: pacientes analizados
Figura 2: distribución de resultados

Conclusiones: Los resultados hallados concuerdan con los de la literatura para pacientes en la primera fase de la enfermedad, una gran cantidad tenían prolongados los tiempos de APTT con o sin alteración del hemograma. No pudimos hallar ninguna asociación entre las alteraciones; tampoco por edad ni sexo. Tal vez se deba a que no diferenciamos por serotipo, lo cual es una gran limitación.





28

Predictores de transfusión en una cohorte de pacientes con dengue en la Ciudad de Buenos Aires.

Villagra Iturre, MJ[1]; Letrado Forero, AY[2]; Solé Vernin Neto, A[3]; Cicero, CY[4]; Caruso, D[5]; Goin, AE[6]; Madariaga, T[4]

[1]*Grupo Hematología, Clinica Santa Isabel. Ciudad Autónoma de Bs.As, Argentina.*
[2]*Clinica Medica, Clinica Santa Isabel. Ciudad Autónoma de Bs.As, Argentina.*
[3]*Terapia Intensiva, Clinica Santa Isabel. Ciudad Autónoma de Bs.As, Argentina.*
[4]*Hemoterapia, Clinica Santa Isabel. Ciudad Autónoma de Bs.As, Argentina.*
[5]*Investigación, Clinica Santa Isabel. Ciudad Autónoma de Bs.As, Argentina.*
[6]*Laboratorio, Lab Medicina/Clinica Santa Isabel. Ciudad Autónoma de Bs.As, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La infección por Virus Dengue (VD), es transmitida el mosquito Aedes Aegypti. Entre sus manifestaciones clínicas pueden presentarse manifestaciones hemorrágicas. En el laboratorio, frecuentemente, se observa citopenia con acentuación en la leucopenia y trombocitopenia. El objetivo de nuestro trabajo es determinar predictores clínicos de indicación de la transfusión de hemocomponentes y estancia hospitalaria en pacientes hospitalizados por sospecha de infección por VD.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes adultos con sospecha de VD que fueron hospitalizados entre diciembre 2023 a abril 2024. El score de Charlson fue calculado en base a las comorbilidades reportadas. Transfusión se definió como haber recibido al menos una unidad de hemoderivados

Resultados: Evaluamos 120 casos hospitalizados, de los cuales se excluyeron 12 por estudio repetido o falta de datos. Se incluyeron n108, de estos 67 tuvieron un test + para VD. Fueron mujeres n 39 (58%).
Los criterios de internación fueron en orden de frecuencia: "tener uno o más signos de alarma" n57 (52.77%) y Score Charlson elevado n20 (18.51%). Las comorbilidades más prevalentes fueron: EPOC n8 (40%), infarto de miocardio n7 (35%) y DBT n5 (25%). Se transfundieron n5 VD positivo (7,4%), ♀n3 (4,4%) y ♂n2 (2,98%) de un total de pacientes transfundidos de n9 (8.3%) ♀n3 (2.77%) ♂n6 (5.55%). De los transfundidos n5 0 rh +, 3 A rh+ y 1 B rh +. El criterio determinante de transfusión fue síndrome anémico n 5 (55.5%), y luego la trombocitopenia n 4 (44.44%. La mediana de duración de las citopenias fue de 7 días.
La mediana de la estadía fue 19 días. El alta de los transfundidos se definió por la mejoría clínica n4 (44.4%) mientras que se presentaron muerte n5 (55.5%) de los cuales n3 (33%) tenían como resultado VD negativo con score Charlson alto y n2 (22%) VD positivo.

Conclusiones: Nosotros pudimos observar una tendencia, estadísticamente no significativa, de soporte transfusional en mujeres con VD +, y los pacientes masculinos con recuento de plaquetas < 50.000 mm^3/dl independientemente de VD positivo o negativo. El soporte transfusional no influyó en los resultados clínicos como; el acortamiento de la estadía o la prolongación de las citopenias con respecto a los pacientes ambulatorios. Consideramos que el predictor positivo para transfusiones podría ser masculino, EPOC y el grupo 0 y/o A rh +, y el predictivo negativo grupo AB y el factor rh -.

49

Evaluación de los valores de Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT) en pacientes con diagnóstico de dengue

Cuello, RP[1]; Gomez, MR[2]; Pagliaro, ME[2]

[1]*Hemostasia, Cemic. CABA, Argentina.*
[2]*Hematología y Hemostasia, Cemic. CABA, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

La infección por dengue suele presentarse como un cuadro febril autolimitado. En ciertos casos los pacientes pueden desarrollar formas severas de dengue caracterizada por una actividad hemostática alterada y manifestaciones de sangrado.

Objetivos: Evaluar los valores de las pruebas básicas de coagulación,TP y APTT en pacientes con diagnóstico de dengue que fueron atendidos en nuestra institución para determinar si existe un desplazamiento de estos valores respecto del Intervalo de Referencia (IR), y su relación con la presentación de manifestaciones clínicas, independientemente del recuento plaquetario.

Metodología: Estudio observacional realizado en 221 pacientes (ptes) (rango etario: 16-94 años) de ambos sexos que fueron admitidos entre el 1 de Marzo y el 19 de Abril de 2024 en la guardia de nuestra institución con sospecha de dengue, posteriormente confirmado con la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Al ingreso se les realizó TP y APTT (Cobas T511, Roche) y recuento de plaquetas (Sysmex XN300, Roche). Fueron excluidos pacientes bajo tratamiento anticoagulante o con alteraciones hepáticas. Se realizó análisis estadístico de los valores obtenidos.

Resultados: Los valores obtenidos fueron:

TP: rango (44-100)%; mediana: 84%; p25: 74.8. IR: (70-100)%. (Figura 1)

28 ptes (12.7%) presentaron tiempos de coagulación por debajo del IR.

APTT: rango (23.6-36.7) segundos (sg); mediana: 28.7 sg; p75: 30.3. IR: (23.6-32.6) sg. (Figura 2)

10 ptes (4.5%) presentaron prolongación en la prueba.

Sólo en 2 ptes (0.9%) hubo prolongación de ambas pruebas.

De los ptes con pruebas alteradas, 37 (92.5 %) no tuvieron clínica de sangrado.

En el total de ptes, sólo 6 presentaron manifestaciones clínicas leves: petequias en miembros inferiores, epistaxis, hemorragia conjuntival, microhematuria y sangrado gingival, de los cuales 3 ptes tenían valores de TP y APTT dentro del IR y plaquetas mayores a 100.000/mm3 mientras que los otros 3 tenían alterado el TP o APTT y plaquetas menores de 100.000/mm3

Conclusiones: Los valores de TP y APTT se mantuvieron en su mayoría dentro del IR, no observándose ningún resultado significativamente alterado.

No se observó tampoco una marcada asociación entre manifestaciones clínicas de sangrado y alteraciones en las pruebas de coagulación ya que la mayoría de los pacientes con valores alterados de coagulación no presentaron clínica. Sin embargo, debido al bajo número de ptes con pruebas de TP y APTT prolongadas, no podríamos considerar este dato estadísticamente significativo.

Figura 1

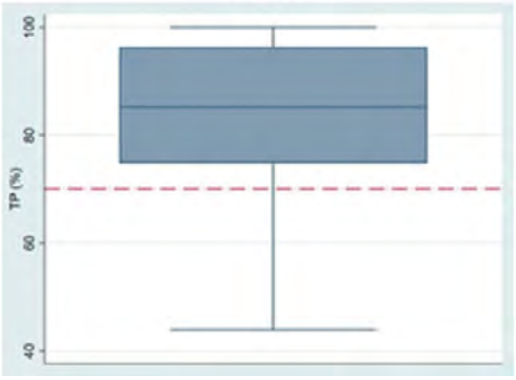
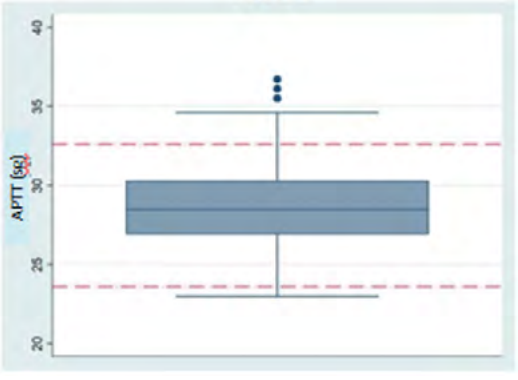


Figura 2



109

Importancia de la sospecha de la prolongación aislada del TTPA: presentación de un caso

Ticona, R[(1)]; Campano, W[(2)]; Bustinza, A[(2)]

[(1)]Servicio de Hematología: Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSALUD. Lima, Perú.
[(2)]Servicio de Hematología Clínica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSALUD. Lima, Perú.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) evalúa tanto la vía intrínseca como la vía común de la coagulación, la alteración puede ser por un déficit o por la presencia de un factor extrínseco que dificulte su medición (anticoagulante lúpico ó contaminación por heparina) (1). El sistema de factores de contacto (sistema calicreína-quinina) consta de 2 zimógenos, el factor XII y la precalicreína (PK), y un cofactor, el quininógeno de alto peso molecular (HMWK) (2). Inicialmente, se pensaba que estas proteínas tenían un papel en la homeostasis debido al tiempo prolongado del TTPA relacionado con la deficiencia de FXII, PK y HMWK. Se demostró que esto era incorrecto debido a la falta de tendencia al sangrado observada en estos pacientes con deficiencia de factor. Sin embargo, los estudios sugieren que es posible un papel en la trombosis independiente de la hemostasia (3). El objetivo es poner de manifiesto a través de un caso la importancia de tenerlos en cuenta para un correcto diagnóstico diferencial de TTPA prolongado.
Material y métodos: El PPP se obtuvo por doble centrifugación a 1500g durante 15min. Las muestras fueron procesadas inmediatamente o fraccionadas en alícuotas y congeladas a –20°C para su posterior análisis. Se usaron reactivos y equipo (BCS XP) de Siemens: **TP** (Thromborel S); **TTPA** (Pathromtin SL); **TT** (BC Thrombin reagent); Fibrinógeno Método Clauss modificado (Multifibren U); **Determinación de factores** por método en una etapa (VIII, IX, XI, XII). **VWAg y CofRist. LAC (dRVVT) screen/confirm. Pruebas de corrección** (TTPA) corrigió con agregado de plasma normal (1:1). **TTPA incubación prolongada.**
Resultados: Presentamos el caso de una mujer de 49 años tras el hallazgo en estudio preoperatorio de un TTPA prolongado. No se disponía de resultados analíticos previos. Al estudio de Hemostasia especial se aprecian los resultados en la figura 1. No hubo acortamiento del TTPA incubación prolongada haciéndose probable un déficit de HMWK.
Conclusiones: A la hora de evaluar un TTPa extremadamente prolongado sin manifestaciones clínicas que corrige de manera adecuada con plasma normal y no presenta déficit de los factores de la vía intrínseca se deberá sospechar de un déficit de los factores del sistema de contacto. No se pudo realizar la determinación del nivel de PK y HMWK por falta de plasmas deficientes.

LABORATORIO	
TP	101.6U/dl
TTPA	130.0seg; N:30.4seg; P+N:33.5seg
TT	19.7seg
Fibrinógeno	415.3mg/dl
FVIII	93.6U/dl
FIX	77.4U/dl
FXI	64.4U/dl
FXII	55.2U/dl
VWAg	83.3U/dl
Cof.Rist	88.9U/dl
Russell screen	38.1seg
Russell confirm	33.2seg
Razón(P+N)	1.15 (0.8-1.27)
TTPA INCUBACIÓN PROLONGADA	
TTPA incubación a 37°C x 10min	>130.seg

129

Alteraciones del laboratorio de hemostasia en pacientes con Dengue. Experiencia de un hospital pediátrico de la ciudad de Buenos Aires.

Perez Gomez, ME[(1)]; Arrieta, R[(1)]; Ottobre Saborido, M[(1)]; Colitto, L[(1)]; Marcone, MI[(1)]

[(1)]Laboratorio Central, Hospital de Niños R. Gutiérrez. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El Dengue es la arbovirosis más frecuente en el mundo. En 2024 en Argentina, se notificaron 93.135 casos en menores de 15 años hasta la semana epidemiológica 22, 168 casos fueron clasificados como Dengue Grave (DG).
Esta infección produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas: desde cuadros asintomáticos hasta DG, caracterizado por aumento de la permeabilidad vascular y shock.
La predicción de la progresión a DG representa un desafío para el laboratorio clínico, sobre todo en la fase inicial de la infección. Estudios previos presentados en la ISLH (International Society for Laboratory Hematology) describen al recuento plaquetario (RP) y otros parámetros plaquetarios como potenciales predictores de progresión a DG. Si bien la prolongación tanto del tiempo de protrombina (TP) como del tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) en pacientes con Dengue se encuentran descriptas, no se consideran como criterios para su clasificación.

Objetivo:
Comparar los resultados de TP, APTT y RP de pacientes pediátricos clasificados como Dengue con signos de alarma (DSA) y DG.

Metodología:
Estudio retrospectivo. Se analizaron los datos obtenidos de TP, APTT (Stago®STA-R Evolution) y RP (Mindray® BC6800 PLUS) de 21 pacientes con DSA y DG que requirieron internación entre noviembre de 2023 y mayo de 2024. Se calcularon media y desvío estándar.

Resultados:
Se registraron 890 casos confirmados de dengue, 869 ambulatorios (97,6%) y 21 con requerimiento de internación en el curso de su enfermedad (2,4%). De los pacientes internados, 4 (19,1%) requirieron de cuidados intensivos (CI). La mediana de edad fue de 12 años y 52,4% fueron mujeres.
Las medias de APTT y TP reportados fueron de 45±11 segundos (VR: 26-45 segundos) y 84±22% (VR: 70-120%) respectivamente. El RP arrojó una media de (112±93) x103plaquetas/mm3 (VR: 150-450x103plaquetas/mm3).
El 57,1% presentó al menos un laboratorio con APTT prolongado y 23,8% TP prolongado. Un 85,7% mostró valores de RP inferiores a 150x103plaquetas /mm3.
Los pacientes que requirieron CI mostraron una media de APTT de 60±21 segundos, significativamente más prolongada que aquellos que no requirieron CI (media de 42±6 segundos). El TP no mostró diferencia significativa entre ambos grupos.

Conclusiones:
Nuestro estudio expone la potencial utilidad del APTT como herramienta en la estratificación de infección por Dengue. A futuro se prevé evaluar el comportamiento del parámetro en cuadros leves. El rol de esta determinación como predictor de progresión a DG también deberá ser evaluado en estudios prospectivos.

37

Evaluando la coagulación en un laboratorio de fisica experimental

Detarsio, G[(1)]; Tendela, L[(2)]; Galizzi, G[(2)]; Riquelme, B[(2, 3)]; Maroni, G[(1)]; Ojeda, M[(1)]; Misaña, M[(1)]; Schoepf, MV[(1)]; Mariño, M[(1)]; Gagioli, O[(1)]; Bonavita, D[(1)]; Casesi, P[(1)]; Pratti, A[(1)]; Raviola, M[(1)]

[(1)]Área Hematología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Rosario, Argentina.
[(2)]Instituto de Física de Rosario, CONICET-UNR. Rosario, Argentina.
[(3)]Área de Física, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Rosario, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Cuando se ilumina una superficie ópticamente heterogénea con un rayo de luz láser, la luz dispersada forma un patrón de puntos brillantes y oscuros distribuidos aleatoriamente. Esta distribución, que también se observa cuando la luz coherente pasa a través de un medio y muestra variaciones aleatorias en su índice de refracción, se denomina patrón de Speckle. El objetivo de este trabajo es evaluar la utilidad de este fenómeno óptico para evidenciar los cambios en el índice de refracción durante la formación de la red de fibrina en plasma citratado. En este primer paso se evaluó la diferencia entre el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) del plasma normal, el plasma de pacientes con hemofilia A severa y una mezcla de ambos. Cada experimento se realizó por duplicado utilizando equipos instalados en el Grupo de Óptica Aplicada del IFIR (CONICET-UNR). Como fuente de luz se utilizó un láser de He-Ne con una longitud de onda de 633 nm y una potencia de 60 mW. Los datos se registraron utilizando un sistema basado en una cámara de vídeo CCD (Dispositivo de Carga Acoplada) de tasa de adquisición variable, programado para adquirir 200 imágenes por segundo. Este sistema digitaliza las imágenes capturadas por la cámara en 256 niveles de gris con una resolución de 256 x 256 píxeles y permite almacenarlas en computadoras personales. Para evitar interferencias de vibraciones mecánicas externas, el sistema experimental se montó sobre una mesa óptica antivibraciones. Para la cuantificación se utilizaron tres parámetros característicos de esta técnica, como son la historia temporal del análisis del patrón de Speckle, el coeficiente de correlación de las variaciones y el comportamiento de la intensidad media de cada muestra durante un tiempo de adquisición de 90 segundos. Como reactivo de TTPa utilizamos Actin FSL de Siemens, que contiene un activador no particulado. Los resultados de los tres parámetros nos permitieron distinguir claramente entre el comportamiento de muestras normales y patológicas, y observar cómo se restablece el patrón normal cuando el plasma deficiente se mezcla en partes iguales con plasma normal. Estos resultados sugieren que el análisis del patrón de Speckle puede ser una herramienta útil para evaluar la hemostasia y los cambios resultantes en la polimerización de fibrina frente a deficiencias o interferencias.

53

Coagulación y nitroxilo, un tango que se baila lento.

Schattner, MA[1]; Doctorovich, F[2]; Pozner, RG[1]

[1]*Instituto de Medicina Experimental, Academia Nacional de Medicina-CONICET. CABA, Argentina.*
[2]*INQUIMAE, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. CABA, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción

El anión nitroxilo (HNO) está siendo cada vez más reconocido como una entidad novedosa para poder tratar varias enfermedades cardiovasculares, incluida la insuficiencia cardíaca, dado que posee una farmacología distinta y posibles ventajas terapéuticas sobre el óxido nítrico. Previamente demostramos que las plaquetas producen este gasomediador en respuesta a agonistas tradicionales. El rol de este mediador gaseoso en el sistema de coagulación aún no ha sido investigado.

Objetivo

Dada la estrecha relación entre de proceso de activación plaquetaria y la hemostasia, y considerando que el HNO es un regulador negativo de la activación plaquetaria, el objetivo de este trabajo fue evaluar el rol de este gasomediador sobre la coagulación sanguínea in vitro.

Métodos

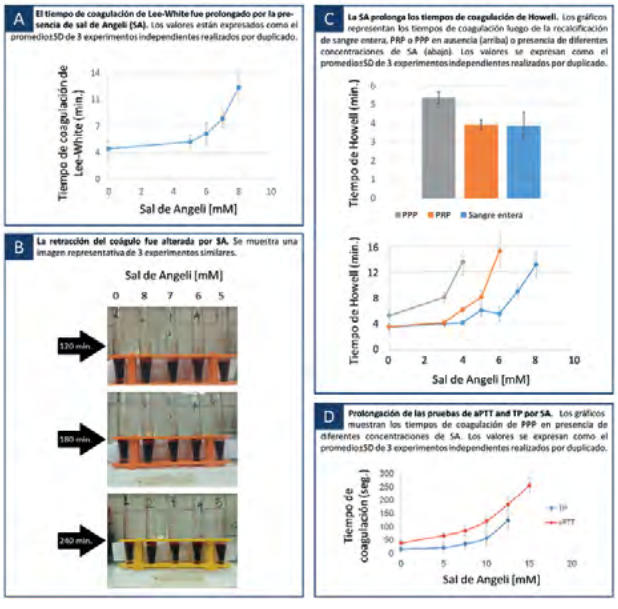
Se utilizó sal de Angeli (SA) como dador de HNO. La sangre entera citrada (SE) se obtuvo de donantes sanos y el plasma rico o pobre en plaquetas (PRP o PPP) se obtuvieron mediante centrifugación diferencial. El tiempo de coagulación de Lee-White y el ensayo de retracción del coágulo se realizaron con sangre venosa sin anticoagular colocada directamente en un tubo de vidrio. Se realizaron ensayos de tiempo de recalcificación del plasma (Howell) en SE, PRP y PPP. También se realizaron ensayos de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y de protrombina (TP), para evaluar el efecto de la SA en las vías intrínseca y extrínseca de coagulación.

Resultados

El tiempo de coagulación de Lee-White fue prolongado significativamente por la SA de manera dependiente de la concentración y, en consecuencia, este dador de HNO también provocó una retracción anormal del coágulo (Figuras A-B). El tiempo de Howell en SE, PRP o PPP reveló un efecto inhibitorio de la SA dependiente de su concentración y además, se requirió una mayor concentración de sal para prolongar el tiempo de coagulación de la SE y el PRP recalcificados que para el PPP, sugiriendo que las plaquetas pueden consumir parte del HNO liberado por SA (Figura C). Los ensayos de aPTT y TP se prolongaron significativamente en presencia de SA, sugiriendo que la inhibición de la coagulación se produjo al nivel de la vía final común (Figura D).

Conclusión

Estos resultados muestran que el HNO prolonga los tiempos de coagulación, afectando factores de la vía central común. Junto con los efectos inhibitorios del HNO sobre células enditeliales, monocitos y plaquetas descriptos previamente, nuestros resultados sugieren que los donores de HNO pueden ser drogas promisorias para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.



80

Alteraciones de la hemostasia secundaria a intoxicación aguda con éxtasis: reporte de un caso en un hospital de alta complejidad

Mahon Lespki, MA[(1)]; Petrucci, A[(1)]; Santas, M[(1)]; Guigovaz, M[(1)]; Diaz, E[(1)]; Marti, MA[(1)]

[(1)]Hematologia, Hospital El Cruce. Florencio Varela, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

El 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) es una anfetamina utilizada como droga recreacional por sus efectos potenciadores del estado anímico. Se conocen efectos adversos que varían de severidad y frecuencia, entre ellos se describen las afectaciones de la hemostasia, como sangrados y trombosis, sin tener una causa fisiopatológica clara, dada la multicausalidad. La principal hipótesis se basa en afectación por coagulación intravascular diseminada (CID) secundaria a rabdomiólisis posterior a síndrome serotoninérgico (SS).

Se presenta un caso de una femenina de 20 años que ingresó a guardia de urgencias de hospital derivante en contexto de excitación psicomotriz con evolución a deterioro del sensorio posterior con requerimiento de intubación orotraqueal y asistencia ventilatoria mecánica , asociada a hipertermia, rabdomiolisis e insuficiencia hepática, cardiaca y renal aguda.

Los laboratorios iniciales detectaron MDMA y cannabinoides en orina, mioglobina en orina así elevación de los marcadores de daño tisular compatibles con rabdomiólisis con LDH de 3634 U/L ; Creatinina Quinasa de 75,767 U/L ; Ck Mb de 854 ng/ml así como laboratorio compatible con coagulopatía por consumo, con CP 36% , TP de 23,6 segundos , 19% de factor V , fibrinógeno de 172 mg/dl , Proteína C de 35% así como Antitrombina de 48% como aumento severo de la fibrinolisis con valores de Dímero D mayor a 10.000ng/ml , marcadores reactantes de fase aguda elevados como Proteína C reactiva de 66 mg/L, ferritina de 4348 ng/ml , factor VIII de 231% . Así mismo, presentó hepatitis hiperaguda, con valores de AST de 2751 U/L , ALT de 2220 U/L , trombocitopenia severa de 42.000/ul y leucocitosis de 13,300/ul

Se realizó score CID-ISTH con resultado de 5 puntos, compatible con coagulación intravascular diseminada

Fue categorizada inicialmente como coagulopatía secundaria a falla hepática fulminante, siendo recategorizada como falla multiorgánica secundaria a SS por consumo de MDMA, asociado a probable CID secundaria a rabdomiólisis, logrando recuperación ad integrum de los parámetros clínicos y de laboratorio posterior a la eliminación del tóxico de su organismo.

Como conclusión, podemos resaltar la importancia de la evaluación en pacientes con SS y/o rabdomiólisis de su estado hemostático, dado que pueden cambiar su pronóstico y evolución. Así mismo, mayor comprensión sobre los mecanismos fisiopatológicos de esta afectación es deseable para futuros estudios.

82

Análisis de tasas de rechazo pre y post medida correctiva en la sección de Hemostasia en un hospital de alta complejidad.

Malleville Lahurcada, J[(1)]; Areal, MM[(1)]; Berger, CS[(1)]; López, MS[(1)]; Martinuzzo, ME[(1)]; Legal, S[(1)]

[(1)]Laboratorio Central, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
Las causas más frecuentes de rechazos de muestras en el laboratorio de Hemostasia tienen su origen en dificultades durante la toma de muestra, siendo necesarias acciones de estandarización que garanticen la mejora contínua.

Objetivo:
Comparar las tasas de rechazo (TR) de muestras de diferentes áreas del hospital según personal de extracción (PExt) y el criterio de rechazo, a partir de la implementación de una acción de capacitación realizada.

Materiales y métodos:
Estudio retrospectivo observacional. Se analizaron los datos registrados en el Sistema Informático de Laboratorio de los períodos pre (P1: año 2022) y post (P2: noviembre 2023-abril 2024) capacitación realizada mediante el envío de material informativo sobre el correcto enrase de tubos al personal de enfermería (PEnf).
Áreas: internación general (IG), áreas críticas (AC) y centrales de emergencias (CE).
Motivos de rechazo de muestras (MR): coaguladas (MCoag), mal enrasadas (MEnr) y contaminadas.
Extracciones: personal de laboratorio (PLab) y PEnf.
Estadística: Chi Cuadrado.

Resultados:
P1: la TR total fue 2,43% (2.705 rechazas/111.226 recibidas, SIGMA: 3,5) y en el P2: 3,16% (894 rechazadas/28.271 recibidas, SIGMA: 3,4). Este aumento se debe principalmente a las extracciones realizadas por PEnf (P1: 1,99%, SIGMA: 3,4 vs P2: 2,80% SIGMA: 3,3), ya que las realizadas por PLab disminuyeron (P1: 0,44%, SIGMA: 3,8 vs P2: 0,36% SIGMA: 3,9). La TR aumentó en AC (P1: 1,82% vs P2: 4,43%) y CE (P1: 2,75% vs P2: 4,68%), sin afectar significativamente los SIGMA, mientras que en IG disminuyó (P1: 3,13% vs P2: 1,63%).
La comparación de los datos obtenidos del P1 y P2 en relación al PExt, áreas de procedencia y MR se muestran en las Figuras 1, 2.

Conclusiones:
Se observó un aumento de la TR total en P2 vs P1, principalmente por MEnr en AC y CE, MCoag en IG y AC extraídas por el PEnf. La diferencia significativa en MCoag de AC la podemos atribuir a la complejidad de los pacientes. Estos resultados están impactados por la significativa disminución de muestras de rutina recibidas por la eliminación del tiempo de protrombina del hepatograma, es decir, las extracciones fueron realizadas en pacientes más complejos.
Concluimos que la intervención realizada no fue suficiente, por lo tanto debemos reforzar las acciones con programas formativos de mayor impacto, enfatizando sobre la importancia del correcto enrase en el PEnf.

Figura 1a: Tasas de rechazo de extracciones realizadas por personal de Enfermería, relativizadas al total de muestras recibidas por área.

	Internación general		p valor	Áreas críticas		p valor	Centrales de emergencias		p valor
	Período 1 n: 10.338	Período 2 n: 5.178		Período 1 n: 26.315	Período 2 n: 5.177		Período 1 n: 38.276	Período 2 n: 8.925	
Muestras mal enrasadas	2,31%	1,58%	0,0027	0,82%	1,85%	<0,0001	1,64%	3,34%	<0,0001
Muestras coaguladas	2,42%	1,33%	<0,0001	1,36%	2,61%	<0,0001	0,98%	1,13%	0,2108
Muestras contaminadas	0,31%	0,29%	0,8320	0,27%	0,27%	0,9937	0,13%	0,20%	0,1499

Figura 1b: Tasas de rechazo de extracciones realizadas por personal de Enfermería, relativizadas al total de muestras rechazadas por área.

	Internación general		p valor	Áreas críticas		p valor	Centrales de emergencias		p valor
	Período 1 n: 521	Período 2 n: 167		Período 1 n: 646	Período 2 n: 245		Período 1 n: 1.053	Período 2 n: 390	
Muestras mal enrasadas	45,87%	49,10%	0,4668	33,59%	39,18%	0,1184	59,64%	71,32%	<0,0001
Muestras coaguladas	47,98%	41,32%	0,1327	55,42%	55,10%	0,9325	35,61%	24,21%	<0,0001
Muestras contaminadas	6,14%	8,98%	0,2055	10,99%	5,71%	0,0167	4,75%	4,21%	0,6681

Se considera como significativo p valor < 0,01

Figura 2a: Tasas de rechazo de extracciones realizadas por personal de Laboratorio, relativizadas al total de muestras recibidas por área.

	Internación general		p valor	Áreas críticas		p valor
	Período 1 n: 14.411	Período 2 n: 8.327		Período 1 n: 21.886	Período 2 n: 1.464	
Muestras mal enrasadas	0,48%	0,17%	0,0002	0,26%	0,48%	0,1230
Muestras coaguladas	0,74%	0,41%	0,0020	0,53%	2,19%	<0,0001
Muestras contaminadas	0,06%	0,02%	0,2052	0,06%	0,00%	0,0052

Figura 2b: Tasas de rechazo de extracciones realizadas por personal de Laboratorio, relativizadas al total de muestras rechazadas por área.

	Internación general		p valor	Áreas críticas		p valor
	Período 1 n: 354	Período 2 n: 53		Período 1 n: 331	Período 2 n: 49	
Muestras mal enrasadas	27,17%	26,42%	0,9109	24,68%	14,29%	0,1157
Muestras coaguladas	42,13%	64,15%	0,0034	50,22%	65,31%	0,0546
Muestras contaminadas	3,54%	3,77%	0,9346	6,06%	8,16%	0,5857

Se considera como significativo p valor < 0,001

115

Etapa preanalítica en laboratorios de hemostasia: estado de situaciónomplejidad.

Vita, CE[(1)]; González, FL[(1)]; Fornasiero, LL[(1)]; Alberto, MF[(1)]; López, MS[(1)]; Bastos, LA[(1)]; Domínguez, MdlP[(1)]

[(1)]Comisión Directiva, Grupo CAHT. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
En la fase preanalítica (FP) se originan más del 70% de los errores del laboratorio, siendo aún mayor en hemostasia. FP comprende desde la información al paciente hasta la obtención de la muestra preparada para su procesamiento.
Su buen desarrollo garantiza en gran medida la calidad del producto final, resultado e informe.
Objetivos: -Realizar un relevamiento sobre la implementación y controles efectuados de FP en los laboratorios de hemostasia de distintos ámbitos (públicos y privados; generales o especializados; de pequeña, mediana y alta complejidad).
-Identificar los inconvenientes más frecuentes.
-Examinar la necesidad de acompañar a los responsables de calidad en la mejora contínua de la FP.
Materiales y métodos: Estudio descriptivo, observacional. Se elaboró y difundió una encuesta contemplando diferentes aspectos del desarrollo de FP entre socios del grupo CAHT y bioquímicos de Argentina y otros países sudamericanos (Figura 1).
Resultados: La encuesta fue respondida por 122 representantes de laboratorios de hemostasia: 9 fueron de otros países (Paraguay, Perú y Uruguay) y los demás, de 18 provincias, siendo la mayoría de Buenos Aires y Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Participaron más laboratorios generales que especializados (64 vs 58), del ámbito público que privado (65 vs 55) y el 62% (75) recibía derivaciones.
Entre las no conformidades de FP se identificaron con mayor frecuencia: muestras hemolizadas (32,0%), coaguladas (30,3%) y mal enrasadas (28,7%).
El 81% (98) tiene protocolos de toma de muestra, pero en un 30% (36) no se actualiza. A pesar de que el 95% conoce al menos algunas de las no conformidades de FP sólo el 25% (30) toma registro de forma sistemática y documenta las acciones correctivas. El 71% de laboratorios participantes no utiliza ningún tipo de indicador para monitorear la calidad de la FP. Sin embargo, la totalidad de los mismos ha respondido que le "resultaría útil" si recibiera colaboración en la protocolización de esta etapa para su implementación diaria.
Conclusiones: Los resultados demuestran la importancia de llevar registro de las actividades de la FP y resaltan la necesidad de unificar criterios para la optimización de los resultados. Conocer estos eventos nos permite elaborar conductas para prevenirlos.
Estas respuestas nos plantean la necesidad de ofrecer desde el grupo CAHT herramientas necesarias para que cada laboratorio pueda trabajar con la mayor calidad posible sabiendo que los resultados volcados en el informe tienen consecuencias directas sobre el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes.


Figura 1: Encuesta sobre fase preanalítica

Preguntas de información general:

A. ¿A qué tipo de laboratorio representa?
a. Laboratorio de análisis clínicos general
b. Laboratorio de análisis clínicos especializado
c. Laboratorio de clínica/hospital general
d. Laboratorio de clínica/hospital especializado

B. ¿A qué ámbito pertenece el laboratorio?
a. Público
b. Privado

C. ¿Su laboratorio recibe derivaciones?
a. Sí
b. No

D. ¿En qué país se encuentra el laboratorio?
a. Argentina
b. Bolivia
c. Brasil
d. Chile
e. Colombia
f. Costa Rica
g. Ecuador
h. México
i. Paraguay
j. Perú
k. Uruguay
l. Venezuela
m. Otro:

E- ¿A qué provincia del país pertenece el laboratorio?
a. Buenos Aires
b. C.A.B.A.
c. Catamarca
d. Chaco
e. Chubut
f. Córdoba
g. Corrientes
h. Entre Ríos
i. Formosa
j. Jujuy
k. La Pampa
l. La Rioja
m. Mendoza
n. Misiones
o. Neuquén
p. Río Negro
q. Salta
r. San Juan
s. San Luis
t. Santa Cruz
u. Santa Fe
v. Santiago del Estero
w. Tierra del Fuego
x. Tucumán

Preguntas acerca de la fase preanalítica:

1. ¿Tiene a disposición indicaciones de preparación para los estudios de hemostasia para entregar a los pacientes y/o derivantes?
a. Sí
b. Solamente para los estudios especiales
c. No

2. ¿Realiza cuestionario demográfico y clínico al ingreso del paciente?
a. Sí, lo completa al realizar el trámite administrativo
b. Sí, lo completa con el personal antes de la extracción
c. No se realiza cuestionario

3. ¿Tiene protocolos de toma de muestra?
a. Sí, se revisan periódicamente y todo el personal los conoce
b. Sí, pero no se revisa desde que fue redactado
c. No tenemos protocolos de toma de muestra

4. ¿Cómo realiza la toma de muestra?
a. Punción venosa con aguja/butterfly y jeringa
b. Punción venosa con sistema de vacío
c. Punción venosa con obtención de muestra por goteo
d. Otras: .....

5. Si el paciente no está en condiciones de hacerse el estudio, ¿cómo procede?
a. Se le hace entrega de una copia de las indicaciones para la preparación correspondiente para dicho estudio y se lo recita.
b. Las instrucciones de preparación para el estudio se le comentan oralmente y se lo recita.
c. Se le toma la muestra aclarándole al paciente que no se encuentra en las condiciones ideales para realizar dicho estudio y se coloca una aclaración en el informe de resultados
d. Otras: ...

6. ¿Conoce las no conformidades preanalíticas del laboratorio de hemostasia?
a. Sí
b. Algunas
c. No

7. ¿Tiene a disposición indicaciones de preparación para los estudios de hemostasia para entregar a los pacientes y/o derivantes?
a. Sí
b. Solamente para los estudios especiales
c. No

8. ¿Lleva registro de ellas?
a. Sí, de manera sistemática, de acuerdo a un protocolo
b. Sí, sin embargo, dicho registro no se actualiza con frecuencia
c. No

9. De dichas no conformidades, ¿cuál es la obtenida con mayor frecuencia en su laboratorio?
a. Muestra coagulada
b. Muestra mal enrasada
c. Muestra hemolizada
d. Muestra lipémica
e. Muestra ictérica
f. Otra. Aclarar cuál es.

10. ¿Utiliza algún indicador de calidad para medir y monitorear los errores de esta etapa?
a. Sí
b. No

11. ¿Su laboratorio se encuentra acreditado?
a. Sí, por institución nacional
b. Sí, por institución internacional
c. No estamos acreditados.

12. Si recibiera colaboración en la protocolización de la preanalítica de su Laboratorio: ¿sería factible su implementación diaria?
a. Sí, me resultaría útil pondría la opción en potencial, resultaría
b. Sí, pero no lo implementaría
c. No lo considero de importancia

13. Comentarios: lugar para completar

128

Efecto del montelukast en los ensayos de coagulación de un paciente de 2 años

Gagey, D[(1)]; Toyos Pittelli, LV[(1)]

[(1)]Fares Taie Biotecnologia. MAR DEL PLATA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

El Montelukast es un un antagonista del receptor de leucotrienos que se utiliza para el tratamiento del asma y la rinitis alérgica, es ampliamente utilizado en adultos y en pediatría. Existen reportes de sus efectos adversos a nivel neurológico y algunos trabajos sobre el efecto antitrombótico por inhibición del Factor IX de la coagulación, sin embargo hay muy poca información del efecto del Montelukast sobre las pruebas básicas de la coagulación como el tiempo de protrombina (TP) o el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT)) o sobre el inhibidor lúpico (IL).

Caso clínico:
Paciente masculino de 2 años de edad que concurre en octubre de 2023 al laboratorio para realizarse un pre quirúrgico para cirugía de amígdalas, con antecedentes de coagulogramas normales en 2021 y 2022. Se obtiene un valor de TP normal y de aPTT prolongado (78,6 segundos), confirmado con una nueva muestra y con dos reactivos y equipos diferentes, que no corrige con agregado de pool normal. En la averiguación de antecedentes se informa que el paciente presento histiocitosis en el nacimiento sin enfermedad actualmente y que se encuentra bajo tratamiento con Montelukast para el tratamiento del asma. Se sospecha que la medicación podría estar interfiriendo en el aPTT, el médico decide suspenderla y realizar interconsulta con hematología. En noviembre de 2023, luego de 20 días de suspendido el Montelukast, se realiza aPTT, TP, IL y Factores de a coagulación VIII y IX, obteniéndose un aPTT prolongado (55,5 segundos) que no corrige con agregado de pool normal, IL positivo tanto para el veneno de víbora de Russell (dRVVT) como para el silica clotting time (SCT), TP y factores de coagulación VIII y IX normales. El paciente es sometido a la cirugía, la cual es realizada con éxito y sin problemas hemorrágicos ni trombóticos. En Marzo de 2024 se realiza un nuevo control donde se obtienen valores normales de aPTT y TP, el paciente no tomaba ninguna medicación desde la suspención del Montelukast.

Discusión:
sería de interés investigar el efecto inhibitorio del Montelukast sobre las pruebas de coagulación ya que es un medicamento ampliamente utilizado y existen escasos reportes sobre su efecto sobre ellas.

26

Papel del porcentaje de fracción de plaquetas inmaduras como marcador de la progresión de la infección por dengue

Mastrulli, MI[(1)]; Cantillo, AM[(2)]; Bertoncin, A[(1)]; Ceresetto, J[(2)]; Dalto, LG[(1)]; Stemmelin, G[(2)]

[(1)]Laboratorio, Hospital Británico. Buenos Aires, Argentina. (2)Hematología, Hospital Británico. Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

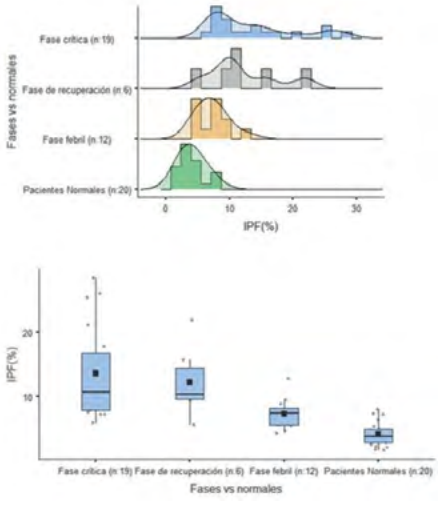
La infección por dengue se caracteriza por tres fases clínicas: febril, crítica y de recuperación. La trombocitopenia, causada por la destrucción periférica de plaquetas mediante un mecanismo inmunomediado, es transitoria y se intensifica en la fase crítica.La fracción de plaquetas inmaduras (IPF) es un valor que indica el porcentaje de plaquetas reticuladas en la circulación sanguínea y refleja la producción de plaquetas por la médula ósea, pudiendo ser un marcador de la progresión de infección por dengue. Investigar la IPF como predictor de recuperación plaquetaria en pacientes con dengue y trombocitopenia, y su correlación con la fase de la enfermedad y el riesgo de sangrado. Se verificó el valor de referencia para IPF (1.0-7.3%)en 20 adultos sanos. Se analizaron retrospectivamente recuentos de plaquetas e IPF en una única medición al momento de la consulta en pacientes con dengue confirmado por PCR real time y/o antígeno NS1 Elisa manual y trombocitopenia<100.000/µL (analizador Sysmex XN-1000). Se realizó análisis estadístico mediante prueba de Kruskal-Wallis, correlación de Spearman e índice Kappa de Cohen.

Se incluyeron 37 pacientes: 27 ambulatorios, 10 internados por dengue con signos de alarma (tabla 1). El 32% (n=12) presentó hemorragia leve a moderada (grados 1-2 de OMS), sin casos graves ni necesidad de transfusión de plaquetas. El 90% tuvieron hepatitis y la mitad presentó una leve alteración del coagulograma, no se encontró asociación entre estos parámetros y la presencia de sangrado. El 75% de los pacientes con dengue presentaban IPF por encima del rango de referencia. La IPF de los pacientes con dengue fue significativamente mayor que en la población normal (10.9% vs 4.11%,p<0.0001). Se observó un patrón ascendente en los valores de IPF durante la evolución de la enfermedad, sin significancia estadística. Se encontró una leve correlación significativa entre la IPF elevada y la presencia de hemorragia (r=0.35, p<0.011), en la fase crítica. El grado de concordancia entre el aumento en el recuento plaquetario entre controles consecutivos y el incremento de IPF sobre el límite superior del valor de referencia no fue significativo (kappa=0.10).

La IPF es más alta en los pacientes con dengue, especialmente en la fase crítica y tiende a aumentar durante la evolución de la enfermedad, pero no parece correlacionarse directamente con una recuperación plaquetaria más rápida. Se necesitan más estudios para validar estos resultados y establecer umbrales específicos de IPF para las diferentes fases de la enfermedad.

Tabla 1. Características de los pacientes. Papel del porcentaje de fracción de plaquetas inmaduras como marcador de la progresión de la infección por dengue

	n (IPF%)	
Población	37 (10.9%)	
F/M	16/21	
Ambulatorios/internados	27/10	
Edad (años)	44, rango: 10-87 años	
Rto plaquetas (µL)	59000, rango: 13000-92000	
Fase febril	12 (7.24 %)	
Fase crítica	19 (13.54 %)	
Fase de recuperación	6 (12.17 %)	
Ptes normales	20 (4.11 %)	
Hemorragia (escala OMS)		
0	25 (9.6%)	
1	10 (13.8%)	
Petequias	5	
Gingivorragia	1	
Epistaxis	2	
Hematoma	1	
Metrorragia	1	
2	2 (19.5%)	
Metrorragia	1	
Epistaxis	1	
Hepatograma	TGO (U/L)	TGP (U/L)
Valor normal	4	10
> 1.5 - 3.0 x LSN	15	19
3.0 - 5.0 x LSN	9	5
> 5.0 - 20 x LSN	9	3
Estudio de coagulación		
Sin datos	17	
Normal (RIN <1.2)	20	
aptt normal (27-41 sg)	1	
aptt prolongado (>41 sg)	19	
VPM (volumen plaquetario medio)		
VPM <13 fl (normal)	31	
VPM ≥ 13 fl	6	
Insuficiencia hepática	0	
Dengue grave	0	
Necesidad de transfusiones	0	



60

Infección por dengue en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune

Beligoy, LE[(1)]; Moscatelli, M[(1)]; Quijano, SL[(1)]; Martorell, C[(1)]; Fernandez, AA[(1)]; Langton, S[(1)]; Beligoy, M[(2)]; Pujol, M[(3)]; Smolarczuk, SG[(4)]; Schweri, M[(5)]

[(1)]Servicio de Hematología, Hospital Dr. Julio C. Perrando. Resistencia, Argentina.
[(2)]Servicio de Hematología, Hospital Dr. Ramón Madariaga. Posadas, Argentina.
[(3)]Servicio de Hematología, Hospital Angela de Llano. Corrientes, Argentina.
[(4)]Servicio de Hematología, Hospital Interdistrital Evita. Formosa, Argentina.
[(5)]Consultorio privado. El Dorado, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
El dengue es un problema de salud pública convertiendose en la enfermedad viral más importante transmitida por vectores (mosquito Aedes aegypti). Se calcula que 2.000 millones de personas viven en zonas de riesgo en países en desarrollo, en áreas tropicales y subtropicales. En su evolución puede presentar citopenias, la más frecuente trombocitopenia, producida por complejos mecanismos inmunes y efecto viral directo sobre médula ósea. Rara vez es severa y se asocia a otros factores que conducen a sangrados cutáneos-mucosos potencialmente mortales. La infección por dengue en pacientes con Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) previamente diagnosticada genera preocupación por posible plaquetopenia severa y sangrados graves.

Objetivo:
Presentar características clínicas, evolución, tratamiento y complicaciones en pacientes con PTI previa a infección por dengue.

Material y métodos
Estudio descriptivo y prospectivo. Se solicitó información a través de cuestionario de Google Forms que recopilaba datos sobre diagnóstico, clasificación, tratamiento de PTI y diagnóstico de dengue, serología, serotipo, presentación clínica, hemorragias, tratamientos de rescate y secuelas entre junio de 2023 y junio 2024.

Resultados:
En el período estudiado reportamos 22 pacientes. La edad promedio 40 años (14-87), el 77% (17/22) de sexo femenino. El 86% (19/22) fue PTI crónica, el 77% (17/22) primaria, las secundarias asociadas a autoimnunidad. El 59% (13/22) recibió más de una línea terapeútica. Al momento del diagnóstico de dengue el 59% (13/22) se encontraba sin tratamiento para PTI. El 91%(20/22) cursaba primer episodio infeccioso; el 82% (18/22) presentó serología positiva y en 2 pacientes se estudio el serotipo. El 68% (15/22) presentó plaquetopenia , de los cuales 60% (9/15) tuvieron un recuento menor a 30.000 plaquetas/mm^3.
El 100% presentó fiebre, y el 9% (2/22) dengue hemorrágico. El 100% tuvo evolución favorable aunque el 9 % (2/22) requirió internación por plaquetopenia crítica y sangrados. El 27% (6/22) requirió tratamiento de rescate para PTI (pulso de metilprednisolona, meprednisona y aumento de dosis de eltrombopag), el 9%(2/22) presentó trombocitopenia persistente que resolvió al mes.

Conclusión:
Dado el incremento de casos, la expansión y nuevos hábitat del vector, mala urbanización y control en salud pública; es probable que un gran número de pacientes con PTI contraigan dengue en el presente y futuro, lo que hace necesario caracterizar el manejo de tales casos, actualmente sin directrices. Se destaca en este grupo, la evolución favorable, la ausencia de hemorragias severas y la respuesta adecuada a los tratamientos de rescate.

87

Plaquetopenia secundaria a Fiebre por Chikungunya en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (PTI).

Martorell, C[(1)]; Beligoy, L[(1)]; Moscatelli, M[(1)]; Quijano, S[(1)]; Fernandez, A[(1)]; Langton, S[(1)]

[(1)]Hematologia, Hospital Julio C. Perrando. Resistencia, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
La fiebre por Chikungunya es una enfermedad viral relativamente nueva, que se ha expandido de manera rápida en los últimos años. El vector principal para la transmisión de este virus, son las variantes de mosquitos Aedes aegypti y Aedes albopictus. La clínica varía entre un cuadro agudo, subagudo o crónico, caracterizado por fiebre elevada, asociado a Rush cutáneo, artralgias, petequias, equimosis y gingivorragia. A diferencia de otras enfermedades transmitidas por mosquitos, no se han descripto hallazgos hematológicos patognomónicos, sin embargo se puede evidenciar la presencia de una leve plaquetopenia en los pacientes infectados. El diagnóstico es clínico e inmunológico con la detección de anticuerpos de tipo IgM al 4°-5° día. En la provincia del chaco, se han registrado durante los últimos años, múltiples casos de esta enfermedad. En el último periodo (2024) se registraron 4 casos positivos de los cuales dos pacientes se encuentran en seguimiento por ser portadores de purpura trombocitopénica.

Caso 1:
Paciente femenino de 45 años, con diagnóstico de PTI en 2012 que realizo múltiples esquemas de tratamiento. Presentó recaída de enfermedad de base durante sus embarazos, tuvo 3 partos sin complicaciones.
En febrero 2024 presentó cuadro febril con poliartralgias y se constata descenso moderado/severo de plaquetas (24.000/mm3). Se descarta Dengue y se confirma Chikungunya (IgM positivo). No se evidenciaron signos de sangrado otra complicación y no requirió tratamiento de rescate para su enfermedad de base.

Caso 2:
Paciente femenino de 54 años con antecedentes de trombosis distal, PTI en 2023 actualmente en tratamiento con Eltormbopag a baja dosis. En Abril de 2024 presenta cuadro febril compatible por enfermedad transmitida por mosquitos, se realiza serología para dengue y Chikungunya siendo la última positiva. Presento descenso de plaquetas leve (78.000), sin evidencia de sangrados, sin requerir tratamiento de rescate.

Conclusión:
La fiebre por Chikungunya es una enfermedad viral con ciclos Inter epidémicos entre 4 a 30 años, presenta signos y síntomas similares a la infección por Dengue, sin embargo lo que la diferencia es las presencia artralgias intensas y la evolución a cronicidad de las mismas. La presencia de alteraciones hematológicas como la trombocitopenia es casi ausente o mínima con escaso sangrado o ninguno, como ocurrió en los casos mencionados. Se observo que ambos presentaron recuperación hematología completa, sin requerir modificar el tratamiento de base. Por ser portadores de PTI, con un riesgo elevado de sangrado, motiva a extremar medidas para el control.

97

PTI en embarazo

Márquez Valdivia, N[(1)]; Freilich, F; Reina, J; Dantuoni, J; Cortez, J; Ross, S; Bertolino, Y; Tellas, M; Tito, L; Torres, A; Komarovsky, D; Penalba, R; Rey, I; Mazzeo, M

[(1)]Hematologia, Ramos Mejia. Ciudad Autonoma de Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es la citopenia inmune más frecuente en adultos, afecta principalmente a mujeres. Aunque las causas más frecuentes de trombocitopenia en el embarazo son transitorias y no requieren intervención, entre el 1 al 4% de las plaquetopenias son de origen inmune y en muchos casos requieren tratamiento.

Objetivo:
Describir una población de pacientes con PTI en el embarazo, manejo durante la gestación y periparto.

Método:
Estudio descriptivo observacional y retrospectivo de una serie de casos de pacientes con diagnóstico de PTI durante el curso de un embarazo, evaluadas entre agosto del 2023 y mayo del 2024.

Resultados:
Se incluyeron cinco pacientes con diagnóstico de PTI en el embarazo con causas secundarias excluidas. La mediana de edad fue 23 años. Las características de la población se describen en la tabla 1.

En todas las pacientes la plaquetopenia fue un hallazgo de laboratorio (asintomáticas), con una mediana de recuento de 30.000mm^3. Todas las pacientes requirieron tratamiento con corticoesteroides, dos recibieron en el tercer trimestre y una a partir del segundo trimestre (meprednisona).
Las dos pacientes diagnosticadas previas a la semana 12 de gestación recibieron pulsos de dexametasona por decisión de una interrupción legal del embarazo (ILE). Ante la falta de respuesta, una de las pacientes recibió gammaglobulinas EV. Tres de las cinco pacientes llegaron a término y una de ellas requirio cesárea por indicación obstétrica diferente de PTI.
Ninguna paciente presentaba antecedente de trombocitopenia en embarazos previos.
Uno de los recién nacidos presentó trombocitopenia y recibió gammaglobulinas.

Discusión:
El manejo de la PTI en el embarazo resulta un desafio en la práctica. El uso de gammaglobulinas y meprednisona parecen ser herramientas terapéuticas eficaces. La elaboración de protocolos institucionales es prioritario para garantizar la seguridad materno-fetal y la optimización de los recursos.

Paciente	Edad	Plaquetas al diagnóstico	Rec. <plaquetas	Semana gesta	Antecedentes gestacionales	Tratamiento	Via nacimiento (semana)	Recuento al finalizar embarazo
1	23años	15.000	15.000	24sem.	G2P10 HTA	Prednisona 40, 80 y 100mg.	Parto en sem 39	107.000
2	20años	47.000	46.000	35sem.	G1P0A0	Prednisona 40mg/día.	Cesárea en sem 37	61.600
3	40años	80.000	22.000	6sem.	G6P4A1	Prednisona 40mg/día.	Parto en sem 40	88.000
4	31años	10.000	2.000	9sem.	G2P1A0	Gammaglobulinas 60g y dexametasona 40mg/4días.	ILE en sem 11	30.000
5	22años	30.000	28.000	5sem.	G1P0A0	dexametasona 40mg/4días.	ILE en sem 6	166.000

Tabla 1

98

Evaluación de la fracción de plaquetas inmaduras (IPF) en pacientes con dengue y trombocitopenia

Presaisen, N[(1)]; Lo Curto, J; Manrique, B; Zanotto, MI; Dos Santos, M; Antun, M; Cambiazzo, S[(2)]

[(1)]Laboratorio/Hemocitología, Hospital Teodoro J Alvarez. CABA, Argentina.
[(2)]CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Hipótesis: La disminución de plaquetas (Pq) observada en algunos pacientes con dengue se considera un indicador de progresión de la enfermedad. La fracción de Pq inmaduras (IPF) refleja la actividad de producción de Pq en la médula ósea. Varios estudios sugieren que el aumento de IPF podría predecir la recuperación plaquetaria en pacientes con dengue.

Objetivos:

-Describir el número de pacientes con dengue que presentan plaquetopenia.

-Evaluar los valores de IPF iniciales.

-Describir la evolución de las plaquetas y del IPF en pacientes con dengue y trombocitopenia.

Materiales y Métodos: Entre el 6 y el 31 de mayo del 2024, se incluyeron pacientes mayores de 18 años (no embarazadas) diagnosticados con dengue y admitidos en la guardia del Hospital. Se definió plaquetopenia como valores inferiores a 150000/mm³.

Grupo 1: Pacientes con Dengue y plaquetopenia: Se determinaron los recuentos de plaquetas e IPF basal en un total de 21 pacientes. Además, algunos pacientes fueron evaluados en seguimiento para ambos parámetros.

Grupo 2: Pacientes normales: Se determinó el IPF en un grupo control compuesto por 76 pacientes.

Las mediciones se realizaron utilizando un Contador Hematológico Sysmex XN1000.

Resultados: Se realizaron 723 pedidos de serología para dengue, de los cuales 92 pacientes (12.72%) resultaron positivos. Dentro de estos pacientes con diagnóstico positivo de dengue, 35 (38%) presentaron plaquetopenia.

El valor medio de plaquetas en el Grupo 1 fue de 103000/mm³ (rango: 28000 a 149000).

El valor medio de IPF inicial fue de 7.91% (rango: 4.1 a 15.3).

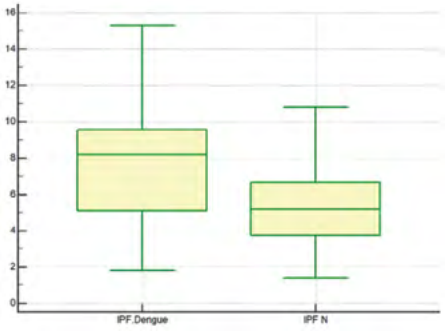
Se observó que el valor de IPF fue significativamente mayor en el Grupo 1 en comparación con el Grupo 2 (7.91 vs 5.43) (Gráfico 1).

En pacientes seguidos en el tiempo se observaron valores iniciales aumentados de IPF que preceden la recuperación plaquetaria (Gráfico 2).

Estadística: Se empleó el software Medcalc para calcular las medias y se utilizó la prueba t de Student para la comparación de grupos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.025$.

Conclusiones: Se observó un aumento de IPF en pacientes con dengue y trombocitopenia lo que indicaría un aumento de la producción medular . Este aumento predecería la recuperación plaquetaria por lo que la medición de IPF podría ser de utilidad para evaluar la evolución clínica de estos pacientes. Se requiere un mayor número de pacientes para poder comprobar esta hipótesis.

Gráfico 1: IPF vs Pacientes





118 Abordaje diagnostico y terapeutico en pacientes con trombocitopenia inmune en un hospital publico: nuestra experiencia.

Pintos, E[(1)]; Gaspar, L[(1)]; Kantor, G[(1)]; Massone, R[(1)]; Muñoz, R[(1)]; Gonzalez, J[(1)]

[(1)]Hematología, Hospital Carlos G. Durand. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La Trombocitopenia Inmune (TPI) se define por trombocitopenia aislada menor a 100.000/mm3 de causa autoinmune. Según su etiología puede ser primaria o secundaria asociada a una patología reconocible. El objetivo terapéutico principal es alcanzar recuento plaquetario >30 × 10 ⁹ /L para evitar el sangrado grave.

Objetivos: 1º: Describir el abordaje diagnóstico y terapéutico de pacientes con TPI que ingresaron al Hospital en el período de julio 2020 a julio 2023.

2º: Describir la presentación clínica, su evolución, respuesta al tratamiento y mortalidad

Materiales y métodos: Estudio Retrospectivo, descriptivo y observacional. Se realizó una revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de TPI en el periodo de julio 2020 a julio 2023 mayores de 18 años.

Se excluyeron TPI en el embarazo, TPI sin criterio de tratamiento y pacientes con pérdida de seguimiento en la institución.

Variables analizadas: edad, sexo, comorbilidades, etiología, escalas de sangrado según la OMS, efectos adversos, tratamiento y evolución.

El análisis estadístico univariado se realizó utilizando chi2 y curvas de Kaplan Meier.

Resultados: Se analizaron 19 pacientes (ptes) diagnosticados según criterios clínicos y de laboratorio.

La mediana de edad fue de 49 años (21-82 años) con un predominio femenino, 15/4. 10ptes fueron de causa idiopáticas y 9 ptes de causa secundarias. 1 pte tenía vacunación reciente contra SARS-COV-2, 3 ptes presentaron enfermedades autoinmunes, 3 ptes presentaron enfermedades infectológicas y 2 ptes presentaron patología oncohematológica asociada.

El sangrado, se evidencio en 15 de 19 ptes al diagnóstico.

Los tratamientos instaurados se explican en la Tabla Nº1.

Conclusiones: El tratamiento de la TPI sigue siendo un desafío terapéutico, dado que se basa en recomendaciones de expertos o grupo de cohortes.

Si bien nuestra población es escasa podemos decir que los corticoides fueron el tratamiento de elección en primera línea, por su alta respuesta inicial bajo costo y disponibilidad del mismo. La utilización de eltrombopag en segunda línea, fue afectado por la disponibilidad en el acceso.

La esplenectomía fue efectiva como tratamiento. La inmunosupresión se utilizó en 1 solo paciente con buena respuesta. En nuestra serie de pacientes no hubo mortalidad asociada a TPI.

Tabla N º 1. Tratamiento de pacientes con PTI

Tratamiento de primera línea	
Pacientes	N=19 (100%)
Corticoterapia	13
Corticoterapia + Gamaglobulinas	5
Rituximab monoterapia	1
Tratamiento de segunda línea	
Pacientes	N=9 (47%)
Eltrombopag	4
Rituximab	2
Eltrombopag + Rituximab	1
Eltrombopag+ Rituximab + Romiplostin + Esplenectomía	1
Esplenectomía	1
Tratamiento de tercera línea	
Pacientes	N=1
Danazol + Micofenolato	1

62

Eficacia y seguridad del uso de DOAC en el manejo de tromboembolismo venoso asociado a cáncer

Martinez, MJ[(1)]; Gnass, J; Depaoli, MC; Cinara, L; Fedele, JL; Ciarlo, S; Gumpel, C

[(1)]Hematologia, HPR. Rosario, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El tromboembolismo venoso (TEV) es una causa común de morbimortalidad en pacientes con cáncer, con un incremento en el riesgo de recurrencia, hemorragia asociada a la anticoagulación y muerte. Con las nuevas terapias la sobrevida de los pacientes se ha extendido aún en estadíos avanzados. El uso continuo de medicación subcutánea tiene un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad del uso de anticoagulantes orales directos (DOACs) en pacientes con TEV asociado a cáncer en comparación con el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo en un solo centro. Se incluyeron pacientes con trombosis y cáncer desde el periodo comprendido desde junio 2019 a diciembre de 2023, tratados en fase aguda en internación, externados con DOACs apixaban y rivaroxaban.

Resultados: (Figura 1/2)

Discusión: En la experiencia de nuestro centro el uso de DOACS mostró similar eficacia y mejor perfil de seguridad, con una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al sangrado mayor en comparación con HBPM. Reconocemos como sesgo que la población corresponde a un solo centro y que un n mayor nos permitirá alcanzar resultados más representativos.

Conclusión: En base a nuestros resultados consideramos que el uso de DOACS es una opción terapéutica en esta población de alto riesgo, quedando excluidos los pacientes que presentaron un clcr < 30 ml/min portadores de tumor gastrointestinal y genitourinario.

Tabla 1. Caracteristicas basales de la población n 93

Variable	
Edad Md (IQR)	64 (35-92)
Sexo n (%)	
Femenino	54(58)
Masculino	39(42)
Estadio Tumoral n (%)	
IV	61 (66)
Localización Tumoral n (%)	
Tubo Digestivo	18 (19)
Genitourinario	17(18)
Pulmón	14(15)
Mama	12(13)
Páncreas	11(12)
Oncohematológico	7(8)
Endocrino y neuroendocrino	6(6)
Primario desconocido	1(1)
ClCr n (%)	
> 60 ml/min	70(75)
30-59 ml/min	19(20)
<30 ml/min	4(5)
Child-Pugh n (%)	
A	62(67)
B	28(30)
C	3(3)
IMC n (%)	
< 18.5	12(13)
18.5-24.9	48(32)
25-29.9	29(31)
>30	4(4)
Localización de trombosis n (%)	
TEP	24(26)
TVP	38(41)
TEP-TVP	31(33)
Compromiso SNC n (%)	
Tumor Primario	7(8)
Metástasis SNC	7(8)

Tabla 2. Comparación entre DOACS y HBPM

	HBPM	DOACS	P:value
Sangrado Mayor	11/24	4/42	0,02
Sangrado Menor	4/24	3/42	0,4
Re-Trombosis	0/24	2/42	0,7

70

Frecuencia de eventos trombóticos en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que recibieron asparaginasa en un Hospital Público de alta complejidad.

Petrucci, AMJ[(1)]; Santas, M; Mahón Lespki, M; Guigovaz, M; Diaz, E; Tosin, MF; Navickas, A; Burgos, S; Marti, M

[(1)]Hematología, Hospital El Cruce. Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) se caracteriza por la infiltración de linfoblastos en médula ósea. La asparaginasa es una enzima que hidroliza la asparagina, aminoácido esencial para la replicación de células tumorales. La trombosis es un evento adverso frecuente, secundaria al estado de hipercoagulabilidad, por el déficit antitrombina, proteína C y S, la activación plaquetaria y endotelial. La incidencia de trombosis venosa reportada en la bibliografía es 1-36%, siendo las regiones más frecuentes: miembro superior (MS), vasos del cuello (VC) comprende vena yugular interna (VYI) y seno venoso cerebral (SVC).

Materiales y métodos:
Estudio retrospectivo; con evaluación de frecuencia y caracterización de eventos trombóticos: Trombosis venosa profunda (TVP), superficial (TVS) y trombosis arterial (TA) en pacientes diagnosticados con LLA que recibieron asparaginasa según esquema GATLA, en un Hospital Público de alta complejidad, entre junio 2014 y mayo 2024.
Los resultados se expresaron en mediana y rango (R) para variables numéricas, y porcentajes para categóricas; análisis estadístico con chi cuadrado diferencial.

Resultados:
Incluimos 51 pacientes, relación hombre mujer 1,12 (N=28/23). Edad mediana: 24 años (R: 15-55 años); 49% (N=25/51) recibió Peg-asparaginasa (pegilada) y 51% (N=26/51) L-asparaginasa (E. coli Nativa).
El 27% de los pacientes (N=14/51) presentó trombosis dentro de los 30 días post-asparaginasa. Mediana: 8 días (R: 1-17 días). El 57% (N=8/14) ocurrió en inducción y consolidación 42% (N=6/14).
El 6% (N=3/51) presentaron trombosis alejadas >30 días de la última dosis de asparaginasa.
La frecuencia de trombosis en los pacientes que recibieron Peg-asparaginasa fue 36% (N=9/25)y en los que recibieron L-asparaginasa fue 19,2% (N=5/26) P: 0,17.
Se reportaron 16 eventos trombóticos en 14 pacientes, 14 % (N=2/14) presentaron dos regiones afectadas. La distribución fue TVP: 68,75% (N=11/16), TVS 18,75% (N=3/16) y TA 12,5% (N=2/16), ambos ACV isquémicos. El 62,5% (N=10/16) fueron asociadas a catéter venoso central.
Las TVP ocurrieron en VYI 54,5% (N=6/11), en MS (Axilar, subclavia y braquial) 27,3% (N=3/11), y en SVC 18,2% (N=2/11).
La mortalidad relacionada a trombosis fue 7,14% (N=1/14), luego de una trombosis en SVC.

Conclusiones:
Nuestra población presenta un riesgo incrementado de trombosis, especialmente durante los primeros 30 días posteriores a la última dosis de asparaginasa, en particular en la inducción, con similar distribución y asociación a CVC; coincidiendo con la bibliografía.
Aunque numéricamente diferentes, la frecuencia de trombosis en el grupo de Peg-asparaginasa y L-asparaginasa, no fue estadísticamente significativa, diferenciándose de la literatura, tal vez debido a que la serie no fue suficientemente extensa.

88

LMWH, Apixabán y Rivaroxabán medidos por anti Xa: un solo ensayo, distintos comportamientos.

Martinuzzo, ME[1, 2]; Suekdo, E[3]; Rosa, CM[4]; Berger, CS[1, 2]; López, MS[1, 2]; Chuliber, F[5]; Privitera, V[5]; Ceresetto, J[6]; Colimodio, P[7]; Barrera, L[1, 8]; Arias, M[3]; Duboscq, C[6]

[1]Laboratorio Central/sección Hemostsia, Hospital Italiano de Buenos Aires. CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, Argentina. [2]Carrera de Bioquímica/Departamento de Bioquimica Aplicada, Hospital Italianode Buenos Aires. CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, Argentina. [3]Laboratorio, Unidad Asistencial Por+SaludHospital Italiano de Buenos Aires. CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, Argentina. [4]Laboratorio Central/sección Hemostsia, Hospital Austral. Pilar-Proviencia de Buenos Aires, Argentina. [5])Departamento de Clínica Médica/Servicio de Hematologia, Hospital Italiano de Buenos Aires. CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, Argentina. [6] Servicio de Hematologia, Hospital Británico. CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, Argentina. [7]Servicio de Hematologia, Hospital Austral. Pilar-Proviencia de Buenos Aires, Argentina. [8] Carrera de Bioquímica/Departamento de Fisiologia, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires. CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, Argentina.

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

Introducción: El ensayo de anti Xa calibrado para heparina (HC-Anti Xa), discutido por falta de estandarización especialmente para medir heparina no fraccionada, probablemente debido a diferente composición de reactivos/calibradores, se reportó recientemente para la estimación de concentraciones de Apixabán (APIXA) y Rixaroxabán (RIVA).

Objetivos: 1- Verificar si las medidas de LMWH, APIXA y RIVA por distintos sistemas Anti Xa (reactivo/calibrador/instrumento) calibrados específicamente son comparables. 2-Comparar las medidas de HC-Anti Xa para la estimación de concentraciones en muestras con APIXA y RIVA por diferentes sistemas.

Población: Muestras de pacientes recibiendo APIXA n=49 (32-703 ng/mL), RIVA n=40 (4 a 573 ng/mL) y LMWH n=37 (0.05-1.76 UI/mL) tomadas en pico o valle.

Métodos: Medida de RIVA y APIXA: HemosIL Liquid antiXa (Werfen) en ACL TOP 300 y STA Liquid AntiXa en STA Compact Max (Stago) con calibradores específicos. Actividad HC-antiXa con calibraciones híbridas :1) HemosIL Liquid Anti Xa (Werfen) en ACL TOP 300; 2) Innovance Heparin (Siemens) en Sysmex CS-2500 (Siemens Health Care); 3) STA Liquid AntiXa (STAGO) en coagulometro STA COMPACT MAX (Diagnostica STAGO). Estadistica: SPSS 23 software.

Resultados: 1-Mediciones con calibraciones específicas de droga (Tabla 1)

Para LMWH existieron pequeñas diferencias estadísticamente significativas, para Stago vs Werfen especialmente a concentraciones > 0.7UI/mL.

Las concentraciones de APIXA mostraron un BIAS estadísticamente significativo superior para Stago comparado con Werfen pero de muy baja cuantía, principalmente a concentraciones de pico. En las mediciones de RIVA no se observaron diferencias entre ambos sistemas.

2-Analizando resultados de HC-Anti Xa para la estimación de APIXA y RIVA, se observaron diferencias significativas entre los 3 sistemas hallándose resultados en Stago>Siemens>Werfen. (Tabla 2).

Conclusiones: En LMWH sólo se presentaron diferencias sistemáticas estadísticamente significativas, mayoritariamente con poca relevancia clínica, entre los sistemas Werfen y Stago, lo cual podría deberse a diferencias en la composición de reactivos y calibradores utilizados en la curva hibrida.

No se observaron diferencias al comparar los sistemas Stago y Werfen en las mediciones de RIVA y solo diferencias estadísticas, pero no clínicamente significativas para Apixa con calibradores dedicados (plasmas conteniendo la droga original).

Al estimar APIXA o RIVA a través de HC-anti Xa las diferencias entre los 3 sistemas reactivo/instrumento son significativas, arrojando valores mucho más elevados con Stago comparados con Werfen y Siemens y con diferencias menores entre Werfen y Siemens.

Conocer el comportamiento de los distintos ensayos de anti Xa frente a las diferentes drogas, es relevante para el manejo clínico de pacientes.

Tabla 1-Diferencias utilizando calibradores específicos dedicados de las drogas

DROGA	Comparación de sistemas	n	Rango CC	BIAS	SD	p
LMWH UI/mL	Dif Stago-Werfen	37	0.05-1.76	0.11	0.20	0.002
	Dif Siemens- Werfen	20	0.05-1.76	0.04	0.12	0.132
	Dif Stago-Siemens	20	0.05-1.76	-0.03	0.12	0.295
APIXA ng/mL	Dif Stago-Werfen	45	27-739	20	28	0.001
RIVA ng/mL	Dif Stago-Werfen	27	4-390	-1.3	12	0.594

Tabla 2- Estimación de la concentración de APIXA o RIVA a través de la curva HC-AntiXa

DROGA		BIAS	SD	p
APIXA estimados como UI/mL	Dif Siemens-Werfen	0.24	0.25	<0.001
	Dif Stago-Werfen	**0.61**	0.47	<0.001
	Dif Stago-Siemens	**0.37**	0.61	<0.001
RIVA estimados como UI/mL	Dif Siemens-Werfen	0.13	0.16	<0.001
	Dif Stago-Werfen	**0.69**	0.46	<0.001
	Dif Stago-Siemens	**0.46**	0.45	<0.001

93

Análisis retrospectivo de resultados discordantes entre los pares APTT y anti-Xa en el monitoreo de la anticoagulación con heparina no fraccionada.

Santilli, C[(1)]; Zalazar, C[(1)]; Mereles, S[(1)]; Rigacci, MF[(1)]; Colimodio, D[(1)]; Rosa, C[(1)]

[(1)]Laboratorio, Hospital Universitario Austral. Pilar, Gran Buenos Aires.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
El método cromogénico de actividad anti-Xa (anti-Xa) para el monitoreo de la anticoagulación con heparina no fraccionada (HNF) no está disponible en todos los laboratorios y el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) sigue siendo el ensayo más utilizado. Las guías recomiendan determinar el rango terapéutico de heparina (RTH) para el par reactivo de APTT/equipo en cada centro, utilizando muestras "ex vivo" de pacientes. A pesar de esto, se han reportado un alto porcentaje de casos de resultados discordantes entre el APTT y anti-Xa. Esto pone en evidencia las limitaciones del APTT para el monitoreo de la anticoagulación con HNF, con implicancias en el correcto manejo de los pacientes.

Objetivos: 1.
Calcular el porcentaje de resultados discordantes entre los pares de datos de APTT y anti-Xa en la población total de pacientes anticoagulados con HNF de un hospital universitario. 2. Comparar los porcentajes de resultados discordantes obtenidos en pacientes anticoagulados con HNF (BIC) con los conectados a dispositivos con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO).

Materiales y métodos:
Se analizaron 803 pares de datos de pacientes anticoagulados con HNF: 592 BIC y 211 ECMO, desde diciembre 2021 hasta abril 2024. Rango etario: 0-90años (mediana: 44); 52% masculinos y 48% femeninos. Reactivos: HemosILaPTT-SP Liquid y Liquid anti-Xa (Werfen) con calibración híbrida. Equipo: ACL TOP 300. El RTH determinado localmente utilizando muestras "ex vivo": 56-87seg. El rango terapéutico de anti-Xa: 0.3-0.7UI/ml. Estadística: Excel.

Resultados:
En la población total de pacientes anticoagulados con HNF, 332/803 (42%) pares de datos resultaron discordantes (Tabla1). En la subpoblación BIC de pacientes anticoagulados no ECMO, 248/592 (42%) pares de datos fueron discordantes. En la subpoblación de pacientes conectados a ECMO, 84/211 (40%) pares de datos resultaron discordantes (Tabla 2).

Conclusiones:
Los porcentajes de pares de datos de APTT y anti-Xa discordantes obtenidos en nuestro análisis (42%/40%) coinciden con los de la literatura. No encontramos diferencias entre pacientes en ECMO con respecto al subgrupo no ECMO. De esta forma, queda en evidencia la limitación del uso del APTT para el monitoreo de la anticoagulación con HNF. En todos los casos de discordancia, el anti-Xa es el dato confiable para evaluar el verdadero efecto de la HNF. Sin embargo, la mayoría de los laboratorios no cuentan con este reactivo. Como consecuencia, usando solo el APTT se puede interpretar de manera incorrecta la anticoagulación exponiendo al paciente a un riesgo de trombosis o sangrado durante el tratamiento.

Tabla 1: Concordancia entre los pares de datos de APTT y anti-Xa en el total de la población anticoagulada.

Ensayo y rango terapéutico		APTT (RTH en seg)		
		<56	56-87	>87
Anti-Xa (UI/ml)	>0.7	**0**	**20 (3%)**	105 (13%)
	0.3-0.7	**90 (11%)**	244 (30%)	**143 (18%)**
	<0.3	122 (15%)	**63 (8%)**	**16 (2%)**

Tabla 2: Concordancia entre los pares de datos de APTT y anti-Xa en la población en ECMO.

Ensayo y rango terapéutico		APTT (RTH en seg)		
		<56	56-87	>87
Anti-Xa (UI/ml)	>0.7	**0**	**2 (1%)**	17 (8%)
	0.3-0.7	**13 (6%)**	87 (41%)	**40 (19%)**
	<0.3	23 (11%)	**21 (10%)**	**8 (4%)**

Concordantes

99

Experiencia del uso de DOACS en pacientes añosos

Sanchez, S[(1)]; López, A[(1)]; Robles, C[(1)]; Scoles, G[(1)]

[(1)]Hematología, Unidad Asistencial "Dr Cesar Milstein". CABA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

EXPERIENCIA DEL USO DE DOACS EN PACIENTES AÑOSOS

Palabras claves:
Anticoagulantes orales directos, paciente añoso, complicaciones.

Introducción:
En los últimos años la prescripción de anticoagulantes orales directos (DOACS) en la población geriátrica ha incrementado. Su uso comprende numerosos beneficios, con menor riesgo de sangrado especialmente cerebral. Siendo la primera alternativa de tratamiento más frecuente en fibrilación auricular (FA) y enfermedad venosa tromboembólica (ETV). Sin embargo, no todos los pacientes pueden recibir estos agentes, en el paciente añoso ocurren cambios biológicos que afectan el metabolismo y excreción de los fármacos. Entre los DOACS como alternativas validas disponibles tenemos Dabigatran, Rivaroxaban. Apixaban y Edoxaban. Teniendo mayor ventaja por su perfil farmacocinético y farmacodinámico sobre los AVK.
El objetivo es conocer la distribución etaria de pacientes con DOACS y describir complicaciones relacionadas a su tratamiento.

Métodos:
Estudio descriptivo retrospectivo en base a revisión de historias clínicas desde el 1/1/2023 hasta 1/1/2024, en mayores de 65 años.

Resultados:
En el periodo estudiado se detectaron 98 pacientes; entre 65-75 años 68 pacientes, entre 76-85 años 19 pacientes, >85 años 11 pacientes.
Presentaron complicaciones hemorrágicas leves a moderadas 6 pacientes (hemorragia digestiva) y 3 pacientes con hemorragia severa (post traumatismo).
El DOAC más usado fue rivaroxabán en 79 pacientes, 5 pacientes con dabigatran, 14 pacientes con apixaban. Siendo la mayor indicación en FA (61 pacientes) seguida por ETV (tvp/tep) (37 pacientes).

Conclusiones:
La anticoagulación en el anciano nos ubica a diario frente al reto de ejercer el arte de la medicina en situaciones complejas en donde las guias y algoritmos teóricos resultan insuficientes.
Los DOACS son una alternativa útil en esta población, las comorbilidades no son una contraindicación para prescribirlos bajo supervisión adecuada. Siendo fundamental seleccionar el fármaco adecuado y su dosis estrictamente en forma individualizada y cuidadosa, atendiendo a criterios clínicos y geriátricos y bajo un seguimiento más estricto.
La forma de relacionarnos con el tratamiento anticoagulante ha cambiado y los médicos debemos tomar conocimiento de ello.

100

Trombosis venosa profunda (TVP)en paciente de entre 18 a 55 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblastica Aguda (LLA) atribuida a L-Asparaginasa, experiencia de un unico centro

Cortez, J[(1)]; Freilich, F[(1)]; Quispe, D[(1)]; Ross, S[(1)]; Bertolino, Y[(1)]; Torres, A[(1)]; Reyna, J[(1)]; Dantuoni, J[(1)]; Márquez, N[(1)]; Tellas, M[(1)]; Tito, L[(1)]; Rey, I[(1)]; Mazzeo, M[(1)]

[(1)]Hematología, Hospital de Agudos José María Ramos Mejía. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La L-Asparaginasa (L-ASA) es fundamental en el tratamiento de la LLA en los protocolos de quimioterapia pediátricos, lo que motivó su extrapolación para el tratamiento de paciente adultos. Sin embargo, los efectos adversos asociados a su uso y ser una limitante. La trombosis venosa profunda es una complicación conocida y de alta morbimortalidad.

Objetivos: Estimar la incidencia de trombosis venosa profunda con esquemas de poliquimioterapia asociado a L-ASA. Describir relación entre número de dosis y eventos tromboembolicos.

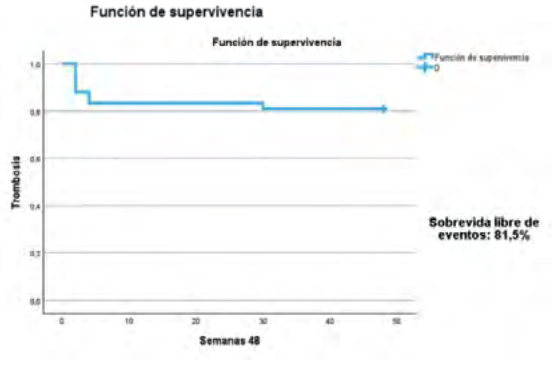
Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo de una cohorte de pacientes de 18 a 55 años diagnosticados con LLA entre enero del 2017 y mayo del 2024, que desarrollaron TVP asociados a L-ASA. La mediana de sobrevida libre de eventos fue estimada por el método de Kaplan Meier. Se utilizo la prueba de Log-RANK para comparar el impacto del numero de dosis de L-Asa. Programa IBM SPSS 29.0

Resultados: De una población de 54 pacientes de entre 18 y 55 años con diagnostico de Leucemia Linfoblástica Aguda entre enero del 2017 y Mayo del 2024 en un único centro, se excluyeron del análisis estadístico 12 pacientes que no recibieron L-Asa por estar fuera de protocolo. N total de 42 pacientes, 8 eventos tromboembólicos fuero detectados, incidencia del 19% (8/42). Las características de la población se describen en la tabla 1. La mediana de tiempo hasta el evento fue de 2 semanas (RIC 2-4). La sobrevida libre de eventos a las 48 semanas fue del 81%. Por la curva de Long-RANK se pudo determinar que el 87,5% de los eventos se dieron con 2 o menos dosis de L-Asparaginasa (nativa o pegilada), mientras que el 12,5 % (1/7) se dio con mayor numero de dosis. Entre los pacientes que recibieron mas de 2 dosis solo el 2,85% desarrollaron un evento tromboembólico (1/35). Luego del tratamiento anticoagulante, no se registro recurrencia ni progresión de eventos tromboembólicos.

Conclusión: En nuestra cohorte, la incidencia de TVP fue del 19%, y se vio aumentada las primeras semanas de tratamiento, con las primeras dosis de L-ASA. La mayora de los eventos trombóticos fueron en el SNC. Es fundamental desarrollar estudios prospectivos para determinar el periodo de mayor riesgo.

Tabla 1. Población n = 42 Eventos: 8

Característica	N° (%) Medianas [RIC]
Edad	
Total	26 [22-37]
Evento	26 [23-35]
Sexo	
- Femenino	4 (50%)
- Masculino	4 (50%)
Diagnostico	
- LLA-B	7 (87,5%)
- LLA-T	1 (12,5%)
L-ASA	
- Nativa	3 (37,5%)
- Pegilada	5 (62,5%)
Nro. Dosis L-Asa	
- *>2*	1 (87,5%)
- *1 a 2*	7 (12,5%)
Localizacion	
- **SNC**	6 (75%)
- **MMII**	1 (12,5%)
- **Cateter**	1 (12,5%)
Tratamiento (6 meses)	
- Enoxaparina	2 (25%)
- Enoxaparina – AVK	3 (37,5%)
- Enoxaparina - DOAC	3 (37.5%)



08

Resultados del tratamiento anticoagulante seguido de descompresión quirúrgica en pacientes con síndrome de Paget-Schroetter

Buero, A[(1)]; Olivera Lopez, S[(1)]; Pereyra, C[(1)]; Chimondeguy, D[(1)]; Pankl, L[(1)]; Lyons, G; Young, P[(2)]; Ceresetto, J[(3)]

[(1)]Cirugía Torácica, Hospital Británico de Buenos Aires. CABA, Argentina.
[(2)]Clinica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires. CABA, Argentina.
[(3)]Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires. CABA, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Hipótesis y objetivos: Analizar los resultados a mediano-largo plazo del tratamiento combinado mediante el uso de anticoagulantes orales y resección de primera costilla por videotoracoscopia (VATS) en pacientes con síndrome de Paget-Schroetter (SPS).

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo observacional utilizando una base de datos prospectiva con análisis retrospectivo desde enero de 2017 a diciembre de 2023. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de SPS que recibieron tratamiento inicial con anticoagulantes seguidos de descompresión del opérculo torácico mediante la resección de la primera costilla por VATS. El diagnóstico de SPS se estableció en base al antecedente de trombosis aguda provocada por un factor desencadenante habiendo descartado trombofilia, sumado a la demostración de compresión extrínseca de la vena subclavia.

Resultados: Durante el período analizado se realizaron 34 resecciones de primera costilla por VATS en 30 pacientes. 25 tenían diagnóstico de SPS. En estos últimos se llevaron a cabo 27 resecciones costales. En dos pacientes, la intervención fue bilateral debido a la compresión venosa intermitente sintomática sin trombosis en el lado contralateral a la trombosis (síndrome de McCleery). Todos los pacientes recibieron anticoagulación al momento del diagnóstico (19 inhibidores selectivos del factor Xa, 5 acenocumarol, 1 inhibidor selectivo de la trombina) y en todos se descartó trombofilia. La resolución de la trombosis se logró en todos los pacientes con el tratamiento médico inicial sin complicaciones hemorrágicas. Dos pacientes presentaron estenosis venosa residual luego de la resolución con ACO. El tiempo medio de ACO hasta la cirugía fue de 13.6 ± 16 meses. La descompresión quirúrgica del opérculo torácico se realizó mediante la resección de la primera costilla por VATS. No se detectaron recurrencias en el seguimiento a mediano-largo plazo (mediana: 18.6 meses, RIQ 49 / media: 28.7 ± 26.2 meses). Todos los pacientes pudieron retomar la actividad física que desencadenó la trombosis y suspender los ACO. El tiempo medio de suspensión postcirugía fue de 2.7 ± 2.3 meses.

Conclusiones: En nuestra serie, el tratamiento combinado en pacientes con SPS ha demostrado resultados alentadores a mediano-largo plazo. Este abordaje terapéutico presenta beneficios significativos sobre la terapia única con ACO, como la eliminación de limitaciones en la calidad de vida asociadas al uso continuo de anticoagulantes, además de las ventajas inherentes de los abordajes mínimamente invasivos que, adicionalmente, permiten resecar la primera costilla con visión completa de todos los elementos neurovasculares del opérculo torácico, reduciendo el riesgo de complicaciones intraoperatorias.

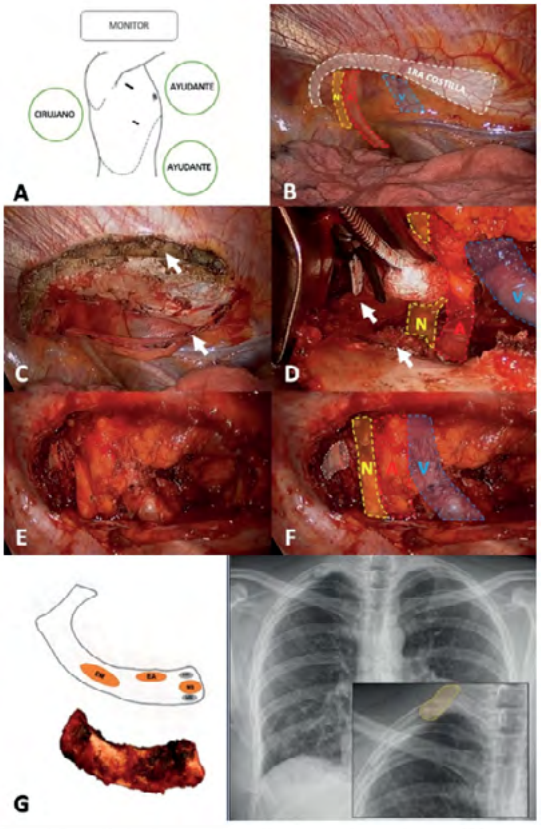


Figura 1. Resección de primera costilla por videotoracoscopia en paciente con SPS
A. Posicionamiento del paciente en el quirófano
B. Vista toracoscópica de la primera costilla derecha y de los componentes neurovasculares que pasan a través del opérculo torácico.
C. Apertura de pleura parietal y sección del músculo intercostal en borde inferior de la primera costilla
D. Exposición de la cara interna de la primera costilla luego de seccionar el extremo proximal (articulación con esternón). Las flechas indican los músculos escalenos que serán seccionados (anterior ya seccionado y escaleno medio más posterior)
E. F. Vista del opérculo torácico una vez realizada la resección parcial de la primera costilla
G. Costilla resecada y esquema gráfico de primera costilla con la representación de las inserciones musculares y ligamentarias que son seccionadas para poder liberar la costilla. Radiografía de tórax (frente) postoperatoria.

09

Tromosis venosa en sitio inusual: sindrome de Paget – Schroetter

Aguiar, A

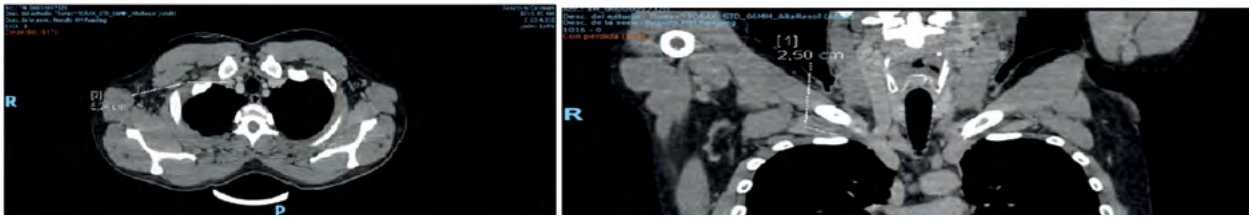
Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
La enfermedad tromboembólica venosa es una enfermedad frecuente, asociada a múltiples factores de riesgo ya identificados. Existen presentaciones en localizaciones atípicas, como lo es en miembros superiores, constituyendo un reto diagnóstico.
En la trombosis venosa de miembros superiores la etiología puede ser primaria (idiopática, espontánea o traumática) o secundaria (tumores, catéteres centrales).
El Sindorme de Paget – Shroetter se define como la trombosis de etiología primaria localizada a nivel de la unión costo clavicular, producida por la compresión extrínseca de las venas subclavia y axilar, los músculos hipertróficos de la cintura escapular o cuello.
Este cuadro suele asociarse a ejercicio intenso, alteraciones anatómicas, pudiendo ser la primera manifestación de un estado trombofílico desconocido previamente.

Caso clínico:
SM. 33 años. Fumador. Consulta por edema de 15 días de evolución en MSD.
Ecografía doppler venosa: MSD: vena subclavia con ausencia de señal Doppler desde el cayado de la vena cefálica hasta el troco innominado, con luz ocupada con imagen compatible con trombo.
Angiotomografía: pinzamiento del espacio costoclavicular bilateral. A derecha se observa defecto de relleno agudo de 50 mm de longitud a nivel de vena subclavia; estenosis de la vena subclavia. Estenosis de la vena subclavia izquierda a nivel del espacio costoclavicular. En suma: Sindrome Paget-Schrötter a derecha. Pinzamiento de espacio costoclavicular bilateral.
Se descartaron trombofilias asociadas.
Se inicia tratamiento anticoagulante con Warfarina con meta de INR 2-3 previa terapia puente con HBPM.
Posteriormente es valorado por cirugía vascular realizándose resección de primer arco costal y tratamiento endovascular.

Discusión:
La trombosis venosa en MS corresponde a menos del 10% de todas las trombosis venosas. A nivel subclavia corresponde al 2-4% de todos los casos de trombosis venosa profunda, siendo en la mayoría de los casos causas secundarias. El Sd. Paget – Schroetter corresponde al 30% de los casos de trombosis subclavia. Dada su baja frecuencia de presentación no hay registros para conocer el comportamiento epidemiológico.
La ecografía Doppler suele ser la primera prueba diagnóstica. Puede arrojar frecuentes falsos negativos debido a la circulación colateral por lo que se recomienda la realización de angio TAC por su mayor especificidad, cercana al 97% y valoración de estructuras vecinas.
El tratamiento se centra en la anticoagulación, existiendo un alto riesgo de recurrencia trombótica. No se ha podido estandarizar el manejo ideal definitivo debido a la rareza de la enfermedad y a falta de ensayos clínicos aleatorizados, recomendándose individualizar según las características de cada paciente.



107

Trombosis en Sitios Inusuales: Nuestra Experiencia Institucional

Cifuentes, M[(1)]; Muñoz, R[(1)]; Lagomarsino, I[(1)]; Drouet, V[(1)]; Pavlove, M[(1)]; González, J[(1)]

[(1)]Servicio de Hematologia, Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: Las trombosis venosas en sitios inusuales (TVI) son eventos que ocurren con baja frecuencia en la práctica médica, esto genera un desafío que obliga a considerar un plan de diagnóstico y tratamiento únicos. En comparación con las trombosis venosas profundas de extremidades inferiores y el tromboembolismo pulmonar (TEP), suelen presentar factores desencadenantes significativamente diferentes y menos estudiados, y en algunos casos anuncia la aparición de otras enfermedades ocultas.
Objetivos: Evaluar localizaciones más frecuentes de TVI, factores desencadenantes, tratamiento indicado y sus complicaciones.
Material y Métodos: Estudio analítico, descriptivo y retrospectivo mediante revisión de historias clínicas desde el periodo comprendido entre enero de 2017 hasta mayo de 2024. Población incluida: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de TVI con seguimiento en nuestra institución. Criterios de exclusión: trombosis en miembros inferiores, superiores y TEP. Se realizó análisis estadístico con el programa de análisis de datos "IBM SPSS Statistics".
Resultados: Se analizaron 28 pacientes. La mediana de edad fue: 59 años (17-88). La media de seguimiento fue: 18 meses (1-90). Se observó predominio en el sexo femenino 17 (61%) respecto al masculino 11 (39%).
Los sitios identificados fueron: renal 1 (3,6%), retina 3 (10,7%), cerebral 3 (10.7%), esplácnica 21 (75%). Y de esta última, vena portal 16 (76%), mesentérica 3 (14%) y esplénica 2 (10%).
En 23 pacientes (82,14%) se detectaron factores desencadenantes (tabla N°1).
Al diagnóstico siete pacientes no presentaban desencadenante claro y fueron estudiados para trombofilias, síndromes mieloproliferativos crónicos y hemoglobinuria paroxística nocturna. Dos pacientes resultaron positivos para trombofilia, uno presentó Factor V Leiden Heterocigota y Proteína S disminuida, y otro anticoagulante lúpico positivo. En un paciente se diagnosticó Policitemia Vera (JAK2 positivo). Un paciente presentó estudios negativos, uno continúa en evaluación, y dos fallecieron.
Iniciaron tratamiento anticoagulante 22 pacientes (79%), de los cuales 9 (41%) continúan en tratamiento (Tabla N°2).
Seis pacientes (21%) no realizaron tratamiento: tres se encontraban con limitación terapéutica , dos no tenían indicación (trombosis de vena central de retina) y uno por alto riesgo de sangrado.
Fallecieron 9 pacientes (32%), ninguno se debió a la TVI ni a complicaciones asociadas al tratamiento. La única complicación registrada fue epistaxis leve y autolimitada, que no requirió suspensión del mismo.
Conclusión: La evidencia derivada de nuestra experiencia concuerda con la bibliografía consultada. Se destaca el hallazgo de trombosis portal como el sitio inusual más frecuente dentro del estudio y su clara asociación a cirrosis.

Tabla N° 1. Factores asociados a trombosis

Diagnóstico	Factor desencadenante						
	Cirrosis	HTA	Neoplasia		Proceso infeccioso abdominal	Sin factor desencadenante	Total
			Hematología	Oncológica			
Trombosis de V. Central de la Retina		1		1		1	3
Trombosis Esplénica				2			2
Trombosis Mesentérica	1		1			1	3
Trombosis Portal	9			3	2	2	16
Trombosis Seno Cavernoso			1			1	2
Trombosis seno venoso lateral						1	1
Trombosis Vena Renal				1			1
Total	10	1	2	7	2	6	28

Tabla N° 2. Tratamiento anticoagulante

Tratamiento anticoagulante inicial			
Recibieron tratamiento	22 (79%)	Dicumarínicos	14 (64%)
		Enoxaparina	6 (27%)
		Rivaroxaban	2 (9%)
No recibieron tratamiento	6 (21%)	-	-
Tratamiento anticoagulante actual			
En tratamiento	9 (41%)	-	-
Suspensión	13 (59%)	Obito	6 (46%)
		Abandono seguimiento	3 (23%)
		Reevaluación permeable, sin trombosis	4 (31%)

116

Trombosis en sitios inusuales en pacientes del Hospital Angel C. Padilla de Tucumán. Serie de casos.

Golubizky, VE[1]; Barraza, TdC[2]; Farhat, MS[1]; Hautecoeur, L[1]; Bravo, ML[1]

[1]*Servicio de Hematología, Hospital Angel C Padilla. Tucumán, Argentina.*
[2]*Jefa del Servicio de Hematología, Hospital Angel C Padilla. San Miguel de Tucumán, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Las trombosis en sitios inusuales incluyen, entre otros: senos venosos, miembros superiores y lecho esplácnico (trombosis de la vena porta, trombosis de vena hepática, y trombosis mesentérica). La incidencia anual para miembro superior es de 2 casos por 100.000 personas (5% de todas las trombosis) para senos venosos cinco casos por millón año. La recurrencia en trombosis de senos venosos se reporta en cinco por 100 pacientes por año, similar a la reportada para trombosis venosa profunda de miembros inferiores. A pesar de tener una incidencia baja, cada evento puede llevar a compromiso importante sobre órganos vitales tales como sistema nervioso central y lecho esplácnico, con tasas de mortalidad entre el 5 y 30%

Objetivo: Analizar la distribución por sexo, edad, localización, factor desencadenante, presencia de comorbilidades, trombofilia, y presencia de antecedentes familiares y oncológicos en pacientes con diagnóstico de trombosis en sitios inusuales en el Hospital Angel C. Padilla de Tucumán entre el año 2002 y el 2024.

Métodos: es un estudio descriptivo serie de casos. Se incluyeron las historias clínicas de pacientes mayores de 17 años con diagnóstico de trombosis en sitios inusuales, del Hospital Angel C. Padilla de Tucumán, en consultorio externo e internación. Los datos fueron extraídos de las historias clínicas de forma retrospectiva.

Resultados: Se analizaron 48 historias clínicas, la mayoría de mujeres (73%), las edades al diagnóstico estuvieron comprendidas entre los 17 y los 70 años, siendo el 23 % de los pacientes menores de 30 años. La localización de la trombosis fue: senos venosos cerebrales (50 %), vena porta (21%), vena central de la retina (12%), trombosis aguda mesentérica (4%) miembro superior (2 %), vena cava superior (2%). 24 pacientes (50%) presentaron algún factor desencadenante siendo los más frecuentes la ingesta de anticonceptivos hormonales (23%) y la cirrosis hepática (12.5 %). Se estudió trombofilia en 26 pacientes (54%), siendo la más frecuente el Sindrome Antifosfolípidico: (19% de los estudiados). Se registraron antecedentes familiares de 4 pacientes, los que incluyeron ACV antes de los 45 años en 3 de ellos. Sólo 3 pacientes presentaron diagnósticos oncológicos concomitantes: carcinomas de vías biliares (2) y síndrome mieloproliferativo Phi negativo (1).

Conclusión: En nuestra serie de casos predominó el sexo femenino. El sitio de localización más frecuente es la trombosis de senos venosos cerebrales (50%). El factor desencandenante más frecuente fue la ingesta de anticonceptivos hormonales (23%) y la trombofilia más frecuentemente encontrada fue el Sindrome Antifosfolipídico



132

Trombosis de la vena espermática: Descripción de un caso y revisión de la literatura.

Castegliano, M[(1)]; Bonzani, A[(1)]; Märtterer, M[(1)]; De La Rua, L[(1)]; Maneyro, A[(1)]; Antonio, D[(1)]; Miroli, A[(1)]

[(1)]Hematologia, Hospital Churruca-Visca. Caba, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
La trombosis de la vena espermática (TVE) es una patología de baja incidencia, representando el 0,7 al 1,2 % en el ámbito urológico. Su compromiso puede abarcar desde el plexo pampiniforme hasta la vena testicular. Presenta una mediana de edad al diagnóstico de 55 años.
Suele asociarse a procesos oncológicos, infecciosos, inflamatorios y traumatismos. Es más frecuente la afectación de la vena testicular izquierda (77%). Esto se explica por condiciones anatómicas, como es, la diferencia en la desembocadura de las venas testiculares (la izquierda desemboca en la vena renal ipsilateral, favoreciendo la estasis venosa).
La mediana de duración del tratamiento es de 6 meses, pudiéndose utilizar distintos fármacos anticoagulantes: anti-vitamina K, anticoagulantes orales directos, y heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Caso clínico:
Paciente de 52 años de edad con antecedentes de varicocele izquierdo grado III sin tratamiento. Consultó en el servicio de urología por dolor testicular de 72 hs de evolución. Examen físico: testículo izquierdo de forma, tamaño y consistencia conservada con palpación de pequeña tumoración localizada, eritematosa. Por sospecha de tumor testicular se solicita ecografía, observándose varicocele izquierdo. Resonancia magnética nuclear con contraste endovenoso (RNM CTE EV): Adyacente al sector lateral de la base del cuerpo esponjoso izquierdo, se observa imagen compatible con trombosis venosa (9.6mm). Es derivado al servicio de Hematología. Inicia tratamiento anticoagulante con HBPM.
Se realizan controles con RNM CTE EV:
-1 mes de tratamiento: Recanalización parcial de trombosis (7.5 mm). Se rota tratamiento a Rivaroxaban 20 mg/día.
-2 meses: persiste estructura vascular venosa sin cambios de calibre.
-4 meses: se evidencia disminución del diámetro del trombo, respecto del estudio previo.
-6 meses: se visualiza persistencia de estructura vascular dilatada venosa, con mejoría de flujo luego de administración de contraste endovenoso, con reducción del tamaño del trombo.
Dado que al momento no se evidenció recanalización completa, continúa tratamiento con Rivaroxaban 20 mg/día.

Conclusión:
La TVE suele ser un hallazgo infrecuente en el diagnóstico diferencial del dolor testicular agudo.
Los métodos diagnósticos incluyen ecodoppler venoso, tomografía computada y resonancia magnetica. Estos dos últimos serían preferenciales, ya que permiten descartar patologías subyacentes a la trombosis (cáncer abdominal, trombosis de vena cava inferior o renal).
El tratamiento de elección es conservador, basado en anticoagulación y analgesia.
Recalcamos la importancia de la sospecha diagnóstica, para establecer de manera temprana el tratamiento correspondiente.

134

Trombosis venosa mesentérica en contexto de colitis derecha post videocoonoscopia

Castro Rios, M[(1)]; Leo, B[(2)]; Elbert, G[(3)]; Mc Callum, J[(4)]; crosta, J[(5)]; Aprile, A[(6)]; Mazzuco, J[(7)]; Taffarel, N[(8)]

[(1)]Hematología, Sanatorio San Lucas. San Isidro, Buenos Aires. [(2)]Clínica médica, Sanatorio San Lucas. San Isidro, Buenos Aires. [(3)]Infectología, Sanatorio San Lucas. San Isidro, Argentina. [(4)]Tomografía, Sanatorio San Lucas. San Isidro, Argentina. [(5)]Ecografía. San Isidro, Argentina. [(6)]Ecodoppler. San Isidro, Argentina. [(7)]radilogía. San Isidro, Argentina. [(8)]Clínica médica. San Isidro, Argentina.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Se presenta un caso de trombosis venosa mesentérica superior(TVMS) de aparición tardía en una paciente de 59 años de edad,sin antecedentes patológicos, que luego de una colonoscopía consulta por cuadro de 6 días de evolución de dolor abdominal a predominio de FID, asociado a fiebre e intolerancia digestiva, que no cede con tratamiento sintomático. se interna, al interrogatorio refiere VCC con resección de 2 pólipos sésiles en ciego con asa fría, 7 días previos al inicio de síntomas. En el laboratorio plaquetopenia 50000/mm3, anemia normocítica/normocrómica con Hb 11.2, leucocitosis con neutrofilia. Se descartó dengue por serologías. TC de abdomen y pelvis: engrosamiento parietal difuso del colon ascendente con pasaje filiforme de la sustancia de contraste oral, con discreta trabeculación de los planos grasos adyacentes. Impresiona defecto de relleno de la VMS luego de la administración de contraste endovenoso. Comienza con ampicilina/sulbactam IV y goteo IV con heparina sódica 20.000 unidades/24 hs. Al día siguiente se confirma pr doppler la TVMS, con plaquetas 75.000 x mm3 y pasa a HBPM 40.000 U c/12 hs SC. Evoluciona estable, subfebri, 1/3 hemocultivos positivo para E. coli. Normaliza plaquetopenia y se aumenta la heparina a 1mg/kg cada 12 horas con controles de anti-Xa adecuados en dias subsiguinetes. Control tomográfico con mejoría, reducción del líquido peri-ileal, sin colecciones. Se le da el alta con tratamiento antibiótico vía oral y anticoagulación con HBPM por 30 días, para luego decidir el switch con anticoagulantes orales.

Discusión: La TVM, llamada pileflebitis en casos de asociación a procesos inflamatorios/infecciosos del tubo digestivo es una entidad poco frecuente, con pocos casos documentados en la literatura. Se asocia mayormente a episodios de apendicitis o diverticulitis aguda, pero puede estar asociada a lesión del tubo digestivo en contexto de procedimiento endoscópico. Al ser una tromboflebitis infecciosa el tratamiento antibiótico es de curso prolongado, pudiendo extenderse por al menos 1 mes.

El tratamiento ACO clásico de la TVM ha estado relacionado al uso de heparina y luego seguimiento con aVK. Publicacones recientes de pocos casos con trombosis venosa en sitios inusuales parecen indicar que el uso de DOACs es una alternativa válida de anticoagulación prolongada, generalmente por 6 meses de acuerdo a evolución. Ha completado un mes de tratamiento, con un dimero-D elevado de 1,5, persistiendo la extensa TVMS sin modificación, con muy buen estado general y tránsito intestinal normal.

11

Síndrome de May-Thurner, diagnóstico y tratamiento: a propósito de un caso

Aguiar, A

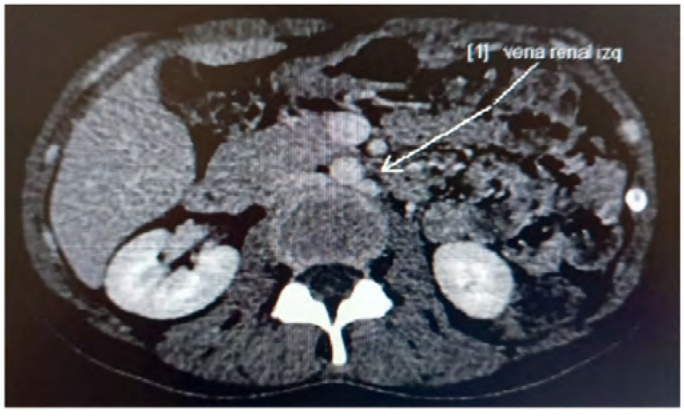
Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
Durante el siglo XIX se describió un mayor número de casos de trombosis venosa profunda (TVP) en la extremidad inferior izquierda en comparación con la derecha. En 1908 se señaló que la causa era la compresión de la vena ilíaca izquierda, aunque no fue descrito como síndrome de May-Thurner (SMT) hasta 1957. El SMT es una variable anatómica que consiste en la obstrucción del flujo venoso debido a la compresión extrínseca del sistema venoso ilio-cava por el sistema arterial, siendo la causa más frecuente, la compresión de la vena ilíaca izquierda entre la arteria ilíaca común y la quinta vértebra lumbar.
Su prevalencia se encuentre infraestimada, dado que la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos.

Caso clínico:
Sexo femenino, 33 años. Tabaquista leve.
Consulta por historia de 1 mes de evolución de dolor en hemitórax derecho, tipo puntada que aumenta con la inspiración profunda. Agrega disnea de esfuerzo CF I-II y hemoptisis.
Angiotomografía informa imágenes compatibles con TEP bilateral, con imagen en LII sugestiva de infarto pulmonar.
Doppler venoso evidencia TVP de Izquierda.
TAC abdomino pélvica con compresión de vena renal izquierda retro aórtica y compresión de vena iliaca izquierda por arteria iliaca derecha.
Se inicia tratamiento inicial con HBPM y se realiza tratamiento con trombectomía y colocación de stent.

Discusión:
El manejo de la TVP extensa asociada a SMT ha sufrido un gran cambio en la última década, ya que la aparición de herramientas terapéuticas mínimamente invasivas y terapias endovasculares ha modificado de forma notoria el curso de la enfermedad.
En nuestro caso, la rápida sospecha diagnóstica del SMT y su comprobación con las técnicas de imagen nos condujo a un óptimo manejo de la enfermedad.
El síndrome de May-Thurner debe sospecharse en pacientes jóvenes, sin factores de riesgo, con trombosis proximal de extremidad inferior izquierda. En estos casos, se recomienda anticoagulación, trombectomía y colocación de stent venoso, reduciendo la probabilidad de nuevos eventos trombóticos. Al contrario que en los stent arteriales, en el manejo del stent venoso no existe consenso respecto a la antiagregación o anticoagulación posterior al tratamiento endovascular, por lo que son necesarias más revisiones para valorar la indicación o no de tratamiento.



48

Terapia de reperfusión hemodinámica en pacientes con Tromboembolismo de Pulmón de riesgo intermedio, luego de evaluación por PERT

Cigalini, I; Najenson, M; Petry, C; Cardona, M; Balparda, H; Montiel, F; Montenegro, M; Cabral, L; Gumpel, C; Depaoli, C; Polillo, D; Zarria, L; Cigalini, C; Dumont, C; Fedele, J

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Resumen: El manejo ideal de pacientes con Tromboembolismo Pulmonar (TEP) de riesgo intermedio aún se desconoce. Un enfoque de los equipos de Respuesta a la Embolia Pulmonar (PERT) junto con el advenimiento de las terapias de reperfusión endovasculares surge como un nuevo paradigma

Método: Análisis de pacientes con Tromboembolismo venoso pulmonar admitidos en una institución. Evaluación de una estrategia invasiva selectiva definida por PERT institucional en pacientes con TEP de riesgo Intermedio. Comparar con el estándar actual de atención. AE: P menor a 0.05 fue significativa.

Resultados: De 361 pacientes con Tromboembolismo pulmonar, 76 (21.1%) clasificados como riesgo intermedio. Se excluyeron 14 pacientes por limitaciones de esfuerzos terapéuticos (78 ± 9.4 años; 64.3% cáncer avanzado). Ingresaron 62 para análisis. Se realizó tratamiento endovascular electivo en 20 (31.3%). Estos eran más jóvenes y con menos comorbilidades. Tenían más taquipnea, mayor distribución central de la carga trombótica y mayor sobrecarga del ventrículo derecho por aplanamiento del tabique interventricular. En el grupo que realizó tratamiento invasivo, se realizó reperfusión endovascular con trombolisis local en 70%, trombectomía por aspiración en 15%, y combinación en 15%. La evaluación hemodinámica, detectó parámetros de shock oculto en 42.9% (6/14), con mejoras en índice cardíaco después de terapia de reperfusión (n= 8 2.1 vs 2.5). Se observó una mejora en la presión sistólica de la arteria pulmonar (n= 14 56.9 vs 37.1 mmhg; P 0.001) y la función ventricular derecha (n= 15, Tapse 16 vs 22 mm; P<0.001). En comparación con el estándar de atención actual, un enfoque invasivo electivo se asoció a menor: estadía hospitalaria (6.5 vs 9 días p=0.02), colapso hemodinámico (0% vs 19.1% P0.04), necesidad de ventilación mecánica (0% vs 19.1%; P0.04) y mortalidad hospitalaria (0% frente a 21.4%; P0.04), sin diferencias de hemorragia mayor (5% vs 2.4% P Ns).

Conclusiones: una estrategia invasiva "electiva" en pacientes seleccionados con Tromboembolismo de Pulmón de Riesgo intermedio, luego de evaluación por PERT fue segura y resultó en eventos cardiovasculares menos importantes como experiencia inicial en el hospital de un solo centro. Son resultados iniciales, dadas las limitaciones de este estudio (muestra de un solo centro, muestra de observación), pero están alineados con informes recientes que son foco de grandes ensayos clínicos en curso, con potencia para cambiar el paradigma de tratamiento actual en tromboembolismo de pulmón de riesgo intermedio.

tabla 1 y fig 1 .

	Abordaje Invasivo Electivo	Abordaje estandar de tratamiento	P
Caracteristiscas Basales:			
Edad	62,4 ± 15,5	72,8 ± 13,3	0,0082
Género Femenino	8 (40%)	19 (45,2%)	ns
Evento TE previo	6 (30%)	6 (14,3%)	ns
Cancer Activo	2 (10%)	6 (14,3%)	ns
ACV previo	1 (5%)	2 (4,8%)	ns
Falla Cardiaca	0 (0%)	12 (28,6%)	0,006
Fibrilacion Auricular	0 (0%)	10 (23,8%)	0,02
Enf. Pulmonar obstructiva crónica	3 (15%)	9 (21,4%)	ns
Cirugia Reciente	7 (35%)	10 (23,8%)	ns
Sangrado mayor previo	2 (10%)	5 (11,9%)	ns
Presentación Clinica:			
Presión arterial Sistólica	130 (120-145)	120 (110- 140)	ns
Frecuencia Cardiaca	110 (92,5-125)	100 (85-110)	ns
Frecuencia respiratoria	22 (20-25)	18 (16 -22)	0,0323
Insuficiencia Tricuspidea	16 (14,5-20)	16,5 (14 - 20,5)	ns
Aplanamiento de Tabique Interventricular	15 (75%)	14 (33,3%)	0,003
Dsitribución central de carga trombotica	20 (100%)	27 (64,3%)	0,001
Troponina Ultra sensible elevada	59 (41,2 - 129,1)	51 (30-180)	ns
Tromobosis venoso profunda Concomitante	15 (75%)	23 (54,8%)	ns
Manejo Hospitalario:			
Discusión en PERT	20 (100%)	6 (14,3%)	<0,001
Anticoagulación	19 (95%)	42 (100%)	ns
Filtro de Vena Cava Inferior	6 (30%)	4 (9,5%)	0,06
Terapias de Reperfusión	20 (100%)	4 (9,5%)	<0,001



77

Protocolo aplicado al manejo anticoagulante y antiagregante de stent venoso en el tratamiento de lesiones del eje iliaco femoral. Resultados de nuestra institución.

Reynoso, MI[(1)]; Conde, N[(1)]; Colorio, C[(1)]; Puente, D[(1)]; Chiatti, R[(1)]; Dándolo, M[(2)]; Gural Romero, O[(2)]; Rossi, A[(1)]

[(1)]Hematología, Fundación Favaloro. Caba, Buenos Aires. (2)Flebología, Fundación Favaloro. Caba, Buenos Aires.

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

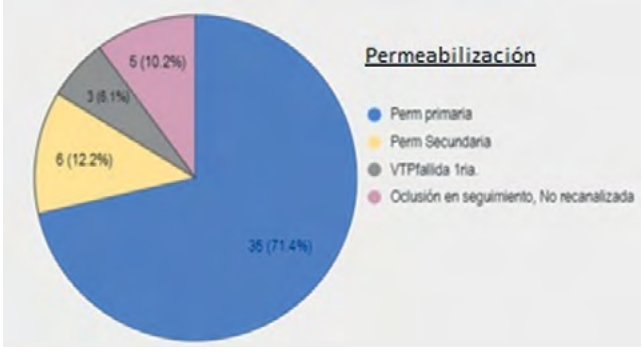
La TVP afecta la región iliofemoral en el 40% , con riesgo aumentado de TEP y síndrome post- trombótico (SPT). El tratamiento está enfocado en recanalizar el territorio comprometido a través de anticoagulación y/o Venoplastia Transluminal Percutánea (VTP) con o sin colocación de stent.

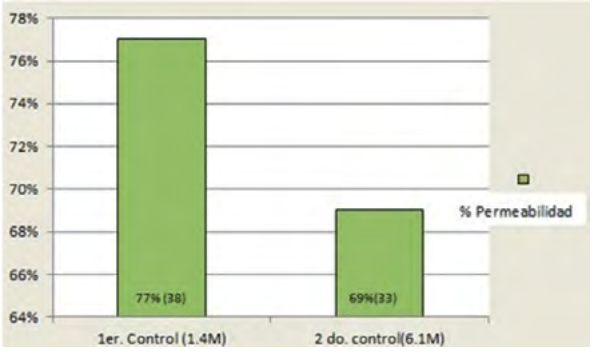
Objetivo:
Describir resultados y evolución posterior a la VTP en nuestra serie de pacientes (p) con compromiso del eje venoso Ilíaco-femoral.

Materiales y métodos:
Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se obtuvieron los datos de las historias clínicas electrónicas desde Diciembre 2017 a Noviembre 2023. Los pacientes recibieron terapia anticoagulante (ACO) y antiagregante.

Resultados:
De 113 pacientes sometidos a VTP, se analizaron 49 (55%), que durante su seguimiento consultaron a Hematología. Edad promedio 45 (17-77), 71% (35) femenino. 89% (44) comprometió miembro inferior izquierdo. 94% (46) con factores de riesgo para TVP. Se observó TVP en 44p, 1p flegmasia alba dolens, y 5p TEP asociado.
Compromiso Iliaco femoral 44%(22) , iliaco e infrapatelar 24% (12) , cavo-Ilíaco-femoral 2.4% (6). El 79% recibió anticoagulación previo al procedimiento. El 71%(35) presentó repermeabilización con VTP primaria, 12% (6) repermeabilización con VTP secundaria, 6% (3) VTP primaria fallida, 10% (5) oclusión del stent no tratada.
94%(46) recibieron ACO: 60% DOACS, 32% AVK y 2% HBPM. Tiempo de ACO: 62% > 6 meses, 16% de 3 a 6 meses y 9% hasta 3 meses. Antiagregación: 77% clopidogrel y 4% aspirina; el 25% recibió al menos un mes de antiagregación, 19% 3 meses, 6% 6 meses y 14% > 6 meses.
El 18% presentó una prueba positiva para trombofilia.
En el primer control realizado a 1,4 meses, el 77% presentaban stent permeable y después de 6,3 meses, el 69%.
El 22% (11) presentó trombosis, hiperplasia o re oclusión del stent; 5 p AVK, 2 DOACS y 1 HBPM; 3 clopidogrel.
El 22% (11) presentó sangrado, 82% (9) menores.

Conclusiones:
77% de los stents se encontraban permeables en el 1° control. La tasa de oclusiones fue del 22%, similar a la literatura (21%). La frecuencia de las hemorragias fue baja, a expensas de sangrados menores. El 60 % de nuestros pacientes recibió DOAC. El tratamiento anticoagulante y antiagregante en la prevención de la reestenosis y/o recurrencia de la trombosis es aún controversial. La bibliografía los recomienda, aunque no hay consenso en la extensión terapéutica. En nuestra experiencia la VTP mejora la calidad de vida de los pacientes, con escasas complicaciones.





92

Manejo de anticoagulación en pacientes con soporte de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO): Experiencia en la unidad de terapia intensiva (UTI) del Hospital Italiano de Buenos Aires

Garbarini, MN[1, 2]; Villarroel, S[2]; Chuliber, F[1]; Penchasky, D[1]; Lopez, M[3]; Martinuzzo, M[3]; Natalia, S[1]; Bauque, S[2]; Privitera, V[1]

[1]*Hematologia, Hospital italiano de Buenos Aires. CABA, Argentina.*
[2]*Terapia intensiva de adultos, Hospital italiano de Buenos Aires. CABA, Argentina.*
[3]*Laboratorio, Hospital italiano de Buenos Aires. CABA, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

ECMO es un sistema de asistencia circulatoria y respiratoria que proporciona soporte cardíaco y pulmonar. La sangre se expone a superficies no biológicas, iniciando una respuesta compleja que involucra la activación de la coagulación y de mecanismos inflamatorios. La actividad endógena antitrombótica se satura y hace necesario el uso de anticoagulantes para mantener la integridad del circuito

La HNF (heparina no fraccionada) es el anticoagulante más utilizado. El método óptimo para medir la eficacia de la HNF en ECMO es desconocido. No hay publicaciones que informen el tiempo de anticoagulación en rango de los pacientes con ECMO.

Objetivo: Describir la anticoagulación de los pacientes con ECMO y su relación con eventos trombóticos y hemorrágicos.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo de cohorte retrospectiva. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años internados en UTI del HIBA que recibieron soporte con ECMO entre enero 2011 y diciembre 2022. Se excluyeron los pacientes que no presentaban historia clínica completa. Se definió Tiempo de anticoagulación en rango (TAR) como un cociente entre el número de determinaciones (KPTT o Anti X) en rango sobre la cantidad de determinaciones totalespor 100.

Resultados: Se incluyeron 104 pacientes. La mediana de edad fue 41 años (RIC 27,5 - 56). La mediana de duración del ECMO fue 6 días (RIC 3-10) con un tiempo máximo de 44 días. De los 104 pacientes analizados: 53 (50,96%) no recibieron anticoagulación, 7 (6,73%) recibieron tromboprofilaxis y 44 (42,30%) recibieron anticoagulación. De los 44 pacientes anticoagulados: 19 (42,22%) fueron controlados con KPTT y 26 (57,78%) con anti Xa. La mediana de TAR fue de 48% (RIC 31 - 59). Sólo 14 (31%) tuvieron un TAR mayor a 60%. La mediana de TAR fue de 28 (RIC 14 - 46) con KPTT, y de 55 (RIC 43 - 71) con Anti Xa (p <0,001).

De los pacientes anticoagulados; los que presentaron trombosis tuvieron una mediana de TAR de 39,36 versus 50 los pacientes que no la presentaron (p = 0,06). Los pacientes que presentaron algun sangrado tuvieron una mediana de TAR de 32 y los que no de 57 (p = 0.0001).

Conclusiones : En nuestra experiencia un TAR en rango se asoció con una menor tendencia de trombosis y menores complicaciones hemorrágicas. Se obtuvo mejor mediana de Tar con anti x. Se requieren estudios prospectivos para definir el mejor método de monitoreo de anticoagulación en esta población

Tabla 1

Características generales de la población	
N= 104	
Edad años, mediana (RIC)	41 (27,5 - 56)
Sexo masculino, n (%)	60 (58,28)
Antecedente de coagulopatía, n (%)	3 (2,88)
Antecedente de anticoagulación previa, n (%)	10 (9,62)
CHARLSON mediana (RIC)	1 (0-2)
APACHE II, mediana (RIC)	18 (13- 24)
HB al ingreso (mediana) mg/dl	10.3 (8,9 -11.8)
Plaquetas al ingreso, mediana (RIC) /mm3	191700 (RIC 130000 - 285000)
Días en ECMO (mediana)	6 (3 -10)
Duracion en dias segun causa (dias)	
SDRA COVID, mediana	19,05
SDRA No COVID, mediana	10,04
Otro, mediana	11,28
POP de trasplante de pulmón , mediana	3,15
Tipo de ECMO	
Veno Venoso, n (%)	67 (64.4)
Veno Arterial, n (%)	7 (6,73
Veno-veno-Arterial, n (%)	30 (28,85)
Motivo de ECMO :	
SDRA no COVID n (%)	25 (24,04)
SDRA COVID, n (%)	20 (19,23)
POP de trasplante de pulmón , n (%)	52 (50)
Otro (%)	7 (6,73)

Referencias: SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo ; POP: Posoperatorio

113

Oxigenación por membrana extracorpórea y eventos hemorrágicos y trombóticos: Prevalencia e impacto pronóstico

Maymo, D[(1)]; Burgos, LM[(2)]; Seoane, L[(3)]; Diez, M[(2)]; Verri, V[(1)]; Vallejo, V[(1)]; Furmento, JF[(3)]; Costabel, JP[(3)]; Diaz, L[(1)]; Vrancic, M[(4)]; Piccinini, F[(4)]; Espinoza, J[(4)]; Baro Vila, R[(2)]; Navia, D[(4)]; Aris Cancela, ME[(1)]

[(1)]*Hematologia, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*
[(2)]*Insuficiencia cardiaca, hipertension pulmonar y trasplante cardiaco, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*
[(3)]*Cardiologia critica, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*
[(4)]*CIrugia Cardiaca, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

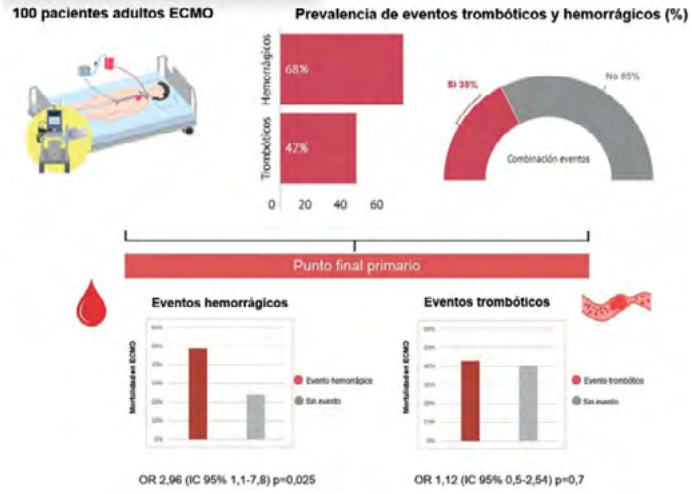
Introducción: La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es una modalidad avanzada de soporte vital para pacientes con insuficiencia respiratoria o cardíaca refractaria a terapias convencionales. Los pacientes en ECMO pueden desarrollar un disbalance en la hemostasia, incluyendo alteraciones en factores procoagulantes y anticoagulantes, consumo y disfunción plaquetaria, hiperfibrinolisis y síndrome de Von Willebrand adquirido. Debido a esto, tienen un alto riesgo de sufrir eventos hemorrágicos (EH) y trombóticos (ET).

Objetivo: Evaluar los ET y EH en pacientes adultos en ECMO y su impacto pronóstico.

Métodos: Estudio unicéntrico retrospectivo en adultos en ECMO entre enero 2014 y mayo 2024. Se evaluó la prevalencia de ET, EH y los eventos clínicos adversos relacionados al desarrollo de sangrado y trombosis después del implante del ECMO. Se definió ET como presencia de trombosis o embolias constatadas en el paciente o en ECMO y EH como sangrados que requieren transfusión globulos rojos >10mL/kg/día o aquellos que involucran pulmón, sistema nervioso central (SNC) o requieren intervención quirúrgica. El punto final primario (PFP) fue mortalidad en ECMO.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes, edad media de 52 años (DE 12) y 58% hombres. El 98% fueron ECMO venoarteriales, el 88% canulación periférica y el 30% post cirugía cardíaca. La mediana de tiempo de asistencia fue 6 días (RIC 4-10). El 68% presentó EH, el 42% presentó ET y el 35% la combinación de ambos. Presentando accidente cerebrovascular isquémico el 11%, el 23% isquemia arterial periférica, sangrado del SNC el 8%, hemorragia pulmonar el 8% y gastrointestinal el 12%. La mortalidad en pacientes con ECMO fue del 40%. El PFP ocurrió en el 48,5% de los pacientes que presentaron EH, en comparación con el 24,1% de los que no lo presentaron (p=0,025). En cuanto a los ET, el PFP se observó en el 42,9% de los pacientes que presentaron el evento y en el 40% de los que no las presentaron (p=0,7). La ocurrencia de ET fue mayor con mayor tiempo de duración del ECMO [8 días (RIC 4-13) vs 5 días (RIC 3-8), p=0,036; sin encontrar diferencias en tiempo y EH (p=0,12).

Conclusión: La prevalencia de ET, EH y la combinación de ambas es elevada en este grupo de pacientes críticos. La ocurrencia de EH se asocia a mayor riesgo de mortalidad en ECMO. Esta evidencia subraya la importancia de establecer protocolos de anticoagulación y su riguroso monitoreo, dado el impacto de estas complicaciones en los resultados adversos.



124

Experiencia institucional en la trombosis venosa profunda asociada a Síndrome de May-Thurner

Richelme, MM[(1)]; Pereira, M[(1)]; Gaspar Camacho, L[(1)]; Pintos, EN[(1)]; Massone, R[(1)]; González Lorch, JS[(1)]

[(1)]*Hematología, H.G.A Carlos G. Durand. CABA, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: El Síndrome de May-Thurner (SMT) predispone a un incremento del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) de miembro inferior izquierdo debido a una variante anatómica donde la arteria ilíaca común derecha se superpone y comprime a la vena ilíaca común izquierda. Presenta mayor predominio en mujeres durante la tercera a quinta década de vida. Por ser una patología poco frecuente, no existen estudios que documenten su prevalencia exacta. Instaurar un tratamiento endovascular específico, en conjunto con la anticoagulación, son primordiales para la prevención de complicaciones o recurrencia trombótica.

Objetivos: Analizar la prevalencia, presentación clínica, factores de riesgo trombótico asociados, y el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de síndrome de May-Thurner en un hospital público.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo observacional, transversal, retrospectivo. Se incluyeron pacientes ingresados a este hospital entre el 1 de enero del 2020 y 1 junio del 2024, mayores de 18 años, con diagnóstico de TVP de miembro inferior izquierdo y SMT confirmado por angiotomografía con contraste iodado en tiempo venoso tardío, dada su accesibilidad en nuestro centro. Criterios de exclusión:otras causas de compresión ilíaca venosa, informe tomográfico no compatible con SMT.

Resultados: Se analizaron los datos de 10 pacientes (Tabla 1), evaluados a lo largo de una mediana de seguimiento de 9.5 meses (rango 0-52), con una mediana de edad de 49 años (rango 33-69). No hubo diferencias en la prevalencia por sexos. En el período analizado, la prevalencia de TVP asociada a SMT fue del 2,92%.

En todos los casos se presentaron clínicamente con TVP extensa de miembro inferior izquierdo, confirmada por método ecográfico. En un tercio de ellos se diagnosticó ademástromboembolismo pulmonar (TEP).

El 80% de los pacientes presentaba factores protrombóticos asociados, siendo el uso de anticonceptivos orales el más prevalente (Tabla 1). Todos los casos recibieron anticoagulación con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) al momento del diagnóstico, continuando al alta hospitalaria con dicumarínicos o rivaroxaban. De los casos analizados, 3 pacientes (30%) accedieron al tratamiento con angioplastia y colocación de stent.

Conclusión: El Síndrome de May-Thurner representa un bajo porcentaje de los casos de TVP, aunque podría estar subdiagnosticado. El acceso al tratamiento endovascular es una opción terapéutica que podría lograr la suspensión de anticoagulación en caso de no encontrarse factor protrombótico asociado.

Tabla 1. Características de la población

N total	10
Edad mediana (rango)	49 años (33-69 años)
Sexo:	
Femenino	5
Masculino	5
Presentación clínica:	
TVP de miembro inferior	7
TVP + TEP	3
Antecedentes personales:	
Anticonceptivos orales	3
Obesidad	2
Insuficiencia venosa	1
TVP previa	1
Inmovilización prolongada	1
Tratamiento:	
Anticoagulación + angioplastia con colocación de stent	3
Solo anticoagulación	7
Anticoagulante al alta	10
- *Dicumarínicos*	8
- *Rivaroxaban*	2

02

Detección de JAK2 en pacientes con trombosis venosas esplacnicas sin alteración hematológica

Rocca, M[(1)]; Alvarez Bollea, MA[(1)]; Jarchum, MS[(1)]; Ardiles, A[(1)]; Jarchum, G[(1)]

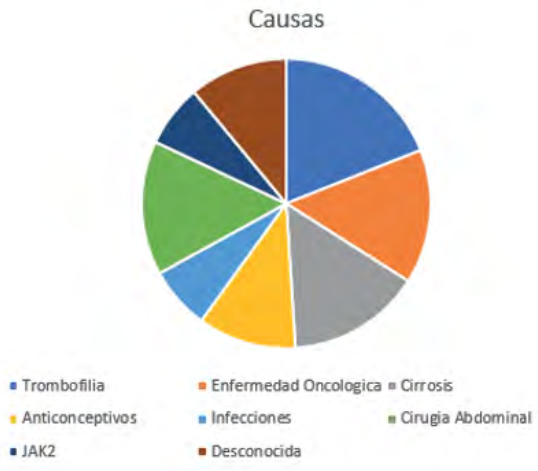
[(1)]*Hematologia, Sanatorio Allende. Cordoba, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: La trombosis venosa esplácnica (TVE) se caracteriza por la formación de coágulos en las venas del sistema esplácnico, que incluye la vena porta, la vena mesentérica superior, la vena esplénica y la vena mesentérica inferior. Esta condición puede llevar a complicaciones severas como la isquemia intestinal y la hipertensión portal, resaltando la importancia crítica de su diagnóstico y manejo adecuado para mejorar los resultados clínicos. Aunque la TVE es poco frecuente en la población general, se observa con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias mieloproliferativas (NMP). La incidencia es del 7 % en la población general, y generalmente son hallazgos a través de la detección de JAK2, sin presentar alguna alteración hematológica. El objetivo de este estudio fue detectar la incidencia de enfermedades mieloproliferativas en pacientes con TVE que no presentan alteraciones hematológicas evidentes ni otra causa demostrada.
Materiales y métodos: Se realizó un estudio longitudinal, observacional, descriptivo y unicéntrico en el Sanatorio Allende desde enero de 2019 hasta diciembre de 2023.
Resultados: Se incluyeron 26 pacientes diagnosticados con TVE, con una distribución de género de 65% hombres y 35% mujeres, y una mediana de edad de 40 años (rango: 18-80 años). Los territorios anatómicos más afectados fueron la vena mesentérica superior (34%) y la vena porta (34%), mientras que el 23% mostró compromiso en ambos territorios y solo el 7% presentó afectación del tronco venoso esplácnico en su totalidad. En cuanto a las causas identificadas de la TVE, se pudo determinar la causa subyacente en el 76% de los casos, destacando la trombofilia (19%), enfermedad oncológica (15%), cirrosis (15%), y condiciones postquirúrgicas y asociadas a anticonceptivos e infecciones (15 %, 11% y 7%, respectivamente). Se realizó el test de JAK2 en pacientes con causa desconocida de TVE (24% de los casos), encontrando resultados positivos en dos pacientes, a pesar de no presentar alteraciones hematológicas al momento del diagnóstico. Esta discrepancia subraya la complejidad diagnóstica y el potencial papel de la mutación JAK2 en la patogénesis de la trombosis venosa esplácnica.
Conclusión: El análisis del JAK2 no es habitual en pacientes con TVE debido a la baja sospecha inicial de estos pacientes ya que no presentan alteraciones hematológicas. Sin embargo, aquellos que son positivos, queda en duda la progresión de la enfermedad y si justifica o no el inicio del tratamiento temprano.





36

¿MAT, que hago? ¿Cómo las distingo? A propósito de un caso.

Lopez Galletti, ML[1]; Echenique, L[2]; Vazquez, P[3]; Molina, MA[3]; Garcia, A[4]; Reznichenko, M[5]; Gottero, M[6]; Fernandez, ME[7]

[1]*Hematologia, Hospital Misericordia. Cordoba, Argentina.*
[2]*Hemoterapia, Hospital Misericordia. Cordoba, Argentina.*
[3]*Laboratorio, Hospital Misericordia. Cordoba, Argentina.*
[4]*Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Misericordia. Cordoba, Argentina.*
[5]*Nefrologia, Hospital Misericordia. Cordoba, Argentina.*
[6]*Reumatologia, Hospital Misericordia. Cordoba, Argentina.*
[7]*Clínica Medica, Hospital Misericordia. Cordoba, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción: Las microangiopatíastrombóticas (MAT) son un grupo de desórdenes caracterizados por anemia microangiopática, trombocitopenia, prueba de Coombs directa negativa (PCD), trombosis en la microcirculación y en consecuencia isquemia en órgano blanco.

Hay dos entidades características: purpura trombótica-trombocitopénica(PTT) con una incidencia en adultos de 2,9 casos/millón/año, consecuencia de una deficiencia grave de la actividad metaloproteasa ADAMTS13 y el síndromeurémicohemolíticoatípico (SUHa). Un 60% de los pacientes con SHUa son portadores de mutaciones en los genes reguladores del complemento.

La presentación clínica es similar, inespecífica y heterogénea. La demora en el diagnóstico y terapéutica puede resultaren altas tasas de morbimortalidad.

El PLASMIC score nos ayuda a tomar una conducta terapéutica inicial, mientras se aguardan resultados de ADAMTS13, ac. anti-FactorH.

Caso clínico: Masculino de 65 años sin APP conocidos. Ingresa el 18/11/23con diagnóstico de anemia hemolítica + plaquetopenia asociada a insuficiencia renal aguda. Malestar general, vómitos, fiebre, mialgias, cefalea y disminución de la diuresis en los 10 días previos.

Signos vitales normales, sin sangrados activos, temblor generalizado en MMSS y MMII. Sin visceromegalias.

Se envia ADAMTS 13, ac. Anti-factor-H (Bs As)

Alta sospecha de PTT por PLASMIC SCORE : 6 puntos.

Se iniciaRPT (18/11/23) diario, pulsos de corticoides y se solicita Eculizumaba Ministeriode Salud de la Provincia.

Recibe hemodiálisis trisemanal y 12 RPT. con mejoría parcial en la analítica.

30/11/23:anticoagulante lúpico (AL): positivo,anticardiolipinas (ACL):IgG 11gpl eIgM: 8mpl;β-2 glicoproteina 1 (B2GP1)IgG: 7 U/ml., IgM: 5 U/ml. Se suspender recambio plasmático.

Actividad ADAMS 13: 125 UI/dL(normales)

Ac. Anti ADAMS 13: 2 U/ml (negativos)

Ac. Anti Factor-H IgG: 1360UA (positivos ≥100)

Se descarta PTTyse confirma SHUa MC/MATs?

No recibe Eculizumab.

Conclusion: Se destaca la baja prevalencia de las MATs o SUHa. Se subraya la dificultad en establecer diagnósticos precisos debido a la presentación heterogénea y disponibilidad de pruebas específicas;Empleo de tratamientos de alto riesgo sin un diagnóstico certero ydificilaccesoa Eculizumab debido a su alto costo, lo cual representa un desafío significativo en el manejo clínico de estas condiciones.

	INGRESO	POST RPT
HEMOGLOBINA	6,1 gr/dl	7,7 gr/dl
RETICULOCITOS	23%	2,5%
PLAQUETAS	18.000	74.000
ESQUISTOCITOS	1,5%	0%
B.T/B.I	5,77/ 2,59	2,11/1,34
CREATININA	5,5 mg/dl	2,3 mg/dl
LDH	2285 U/L	338 U/L

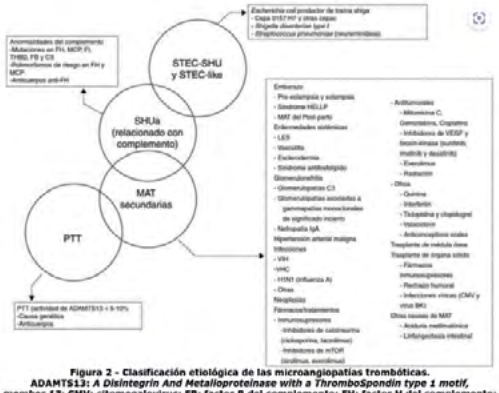


Figura 2 - Clasificación etiológica de las microangiopatías trombóticas.
ADAMTS13: ***A Disintegrin And Metalloproteinase with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13;*** **CMV: citomegalovirus; FB: factor B del complemento; FH: factor H del complemento; FI: factor I del complemento; HELLP:** ***Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count;*** **LES: lupus eritematoso sistémico; MAT: microangiopatía trombótica; MCP: proteína cofactor de membrana; mTOR:** ***mammalian target of Rapamycin;*** **PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico; STEC:** ***Escherichia coli*** **productor de toxina Shiga; THBD: trombomodulina; VEGF: factor de crecimiento vascular endothelial; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.**

73 Microangiopatías trombóticas (MAT): cuadro clínico, tratamiento y evolución en un único centro de alta complejidad de la Pcia. de BS. As.

Di Stéfano, V[(1)]; Fazio, P[(1)]; Valerga Couste, J[(1)]; Jaureguiberry, R[(1)]; Moirano, M[(1)]; Contte, M[(1)]; Riva, ME[(1)]

[(1)]*Hematología, San Martín de La Plata. La Plata, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción
Las MAT son un conjunto de trastornos con alta mortalidad, caracterizados por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y microtrombosis con isquemia tisular.
En nuestro centro carecemos de acceso a la determinación de ADAMTS-13, por lo cual el diagnóstico diferencial de las MAT es exclusivamente clínico.

Objetivo:
Presentar las características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes (ptes) ingresados con MAT no SHU en nuestro Servicio entre enero 2000 y diciembre 2023.

MyM:
Estudio descriptivo, retrospectivo por revisión de HC y construcción de tabla ad-hoc.

Resultados:
n: 54 Relación F/M 4:1. Edad promedio 38 años, mediana 45.
Puntuación PLASMIC: Bajo 5, Intermedio 12, Alto 33.
Características al ingreso:
Hemorragia mayor 10 (20%), menor 48 (96%); manifestaciones isquémicas 20 (40%). Fiebre 10 (20%). LDH aumentada 49 (98%) plaquetopenia 48 (96%), anemia 37(74%).

Tratamiento:
Todos recibieron PFC al ingreso y 48/50 plasmaféresis, asociada a corticoides en 33.
Tiempo medio hasta primera aféresis: 2,5 días Número de aféresis promedio por pte. 13.5 (r: 1 a 33) mediana 9.
Durante el tratamiento se diagnosticó cáncer en 5/50 y se excluyeron.

Respuesta:
Al día 7: 23/45. Sin respuesta 18 que intensificaron la aféresis y/o recibieron Rituximab. Respondieron: 15/18.

Recaídas:
Al día +30: 14/38. Todos recibieron aféresis con corticoides y 5 Rituximab. Respondieron 9 y se produjeron 5 óbitos.
Durante el seguimiento se llegó al diagnóstico de colagenopatía en 12 ptes, de los cuales 6 (50%) presentaron recaídas.

Mortalidad:
Global: 26, 6% (12 de 45).
En la primera semana, se produjeron 4 muertes (2 por ACV isquémico, 1 por isquemia intestinal y 1 por ACV hemorrágico).
Entre los días +7 y + 30 fallecieron 3 (1 por ACV hemorrágico y 2 por sepsis).
Pasado el primer mes se registraron 5 óbitos, 1 en pte recaído y 4 en refractarios (3 por fallo multiorgánico, 1 por ACV isquémico y 1 por IAM).

Conclusión:
En nuestro centro, el acceso rápido al recambio plasmático permite el tratamiento precoz de los pacientes que ingresan con MAT. Por otro lado, los pacientes tienen disponibilidad de Rituximab como segunda línea terapéutica. A pesar del tratamiento rápido, nuestra mortalidad es alta.
Debe destacarse que en el seguimiento se llegó al diagnóstico de colagenopatía en casi un cuarto de los pacientes, de los cuales la mitad presentó recaída.
Si bien no contamos con la determinación de ADAMTS-13, suutilidad clínica para diagnóstico en la urgencia es limitada y no cambia la conducta inicial.

94 La indicación de anticoagulación en el síndrome nefrótico en el adulto ¿es lo suficientemente clara a la hora de la toma de decisión?

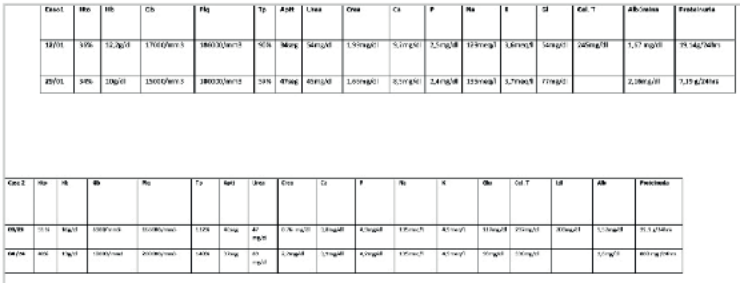
Palancusi, N[(1)]; Baglioni, F[(1)]; Robles Bustos, C[(1)]; Scoles, G[(1)]

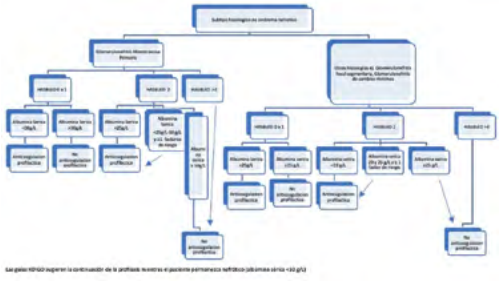
[(1)]*Hematologia, Cesar Misltein. CABA, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción.
El síndrome nefrótico se asocia con mayor riesgo de eventos tromboembólicos, lo que se suma a la morbilidad y mortalidad de esta entidad. Los pacientes con este diagnóstico tienen un mayor riesgo de padecer eventos como trombosis arterial o venosa profunda, trombosis de la vena renal y embolia pulmonar. Esto es debido a un estado de hipercoagulabilidad por desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes.
El manejo de los eventos tromboembólicos se pueden dividir en estrategias profilácticas y terapéuticas.
La hipoalbuminemia es un factor predictivo independiente de riesgo trombótico, especialmente para valores <2 g/dl.
Por otra parte, el manejo del síndrome nefrótico en el adulto es diferente al manejo pediátrico y las glomerulopatías de origen paraneoplásicas que conlleven al síndrome son un diagnóstico a descartar.
El objetivo de este trabajo es analizar si se debe anticoagular a dosis plena; y por otro lado, cuál es el mejor agente anticoagulante a indicar.
Caso clínico 1. Masculino de 69 años, hipertenso, diabético, BMI>30, tabaquista, IAM, ACV isquémico.
Internación por enfermedad renal crónica, proteinuria de rango nefrótico 19g/24hs con hipercolesterolemia e hipoalbuminemia 1,5 gr/dl.
Eco doppler de vasos renales: estenosis bilateral menor del 60% sin trombosis.
VCC. Tumoración en colon. AP: adenocarcinoma tubulovelloso.
Caso clínico 2. Femenina de 71 años de edad, hipertensa, dislipémica, ex tabaquista 20 py. Antecedentes de nódulo pulmonar en 2003 y de LNH cavum en 2010, glomerulopatía membranosa E I-II con kappa/lambda e IGG + en 2017.
Internación por enfermedad renal crónica con proteinuria de 770 mg/24hs progresiva a 22,14g/24hs con hipoalbuminemia 1,52 gr/dl.
Eco Doppler de vasos renales: trombo aórtico infrarrenal.
Discusión.
Ambos casos presentaron diagnóstico de síndrome nefrótico por glomerulopatía membranosa en contexto de enfermedad neoplásica y recibieron tratamiento nefrológico con corticoides y ciclofosfamida. Desde el punto de vista hematológico, por factores de riesgo e hipoalbuminemia se indicó tratamiento con HBPM y monitoreo anti X seguido de acenocumarol.
Conclusión.
Aunque en definitiva no hay un consenso claro ni una directriz única, la elección del tratamiento ameritaría una evaluación detallada y a su vez interdisciplinaria. La estratificación en base a la albúmina, en base al riesgo de trombosis en comparación al riesgo de sangrado, la valoración de otros factores o entidades que ameriten y sumen a un mayor riesgo trombótico y el grado de insuficiencia renal es clave a la hora de la toma de decisión de la anticoagulación y de la elección del mejor agente anticoagulante.





96

Púrpura Trombocitopénico Trombótico: Diagnóstico precoz, rápido acceso a ADAMTS-13 e inicio inmediato de Rituximab. Reporte de caso.

Mussio, D[(1)]; Turcatti, P[(2)]; Peixoto, A[(1)]; Viera, A[(1)]; Arias, C[(3)]; Canessa, C[(2, 4)]; Díaz, L[(1)]

[(1)]*Hematologia, Medica Uruguaya. Montevideo, Uruguay.*
[(2)]*Laboratorio, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.*
[(3)]*Hemoterapia, Medica Uruguaya. Montevideo, Uruguay.*
[(4)]*Laboratorio, Médica Uruguaya. Montevideo, Uruguay.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
Presentamos un caso clínico donde el rápido acceso al resultado de la determinación plasmática
de ADAMTS-13 logró el inicio precoz del tratamiento con Rituximab y la buena respuesta clínica. Se requiere una alta sospecha para iniciar precozmente el tratamiento dirigido. Se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia severa y daño isquémico de órgano. El púrpura trombocitopénico trombótico (PTT) está relacionado específicamente con una deficiencia severa en la actividad del ADAMTS-13, metaloproteasa encargada de la escisión de los grandes multímeros del Factor de von Willebrand (FVW). En la mayoría de los casos (95%) se debe a autoanticuerpos contra el ADAMTS-13 (PTT inmunomediada) y en el 5% restante debida a mutaciones del gen del ADAMTS-13 (PTT congénita). Es una enfermedad poco frecuente y potencialmente mortal.

Presentación del caso: Paciente de sexo femenino de 52 años. Procedente de Montevideo. Con antecedentes personales de hipotiroidismo. Tabaquista. Cáncer de cuello uterino en remisión. Consultó por cuadro de 24 horas de evolución, por dolor abdominal tipo cólico y fiebre. Lúcida, piel y mucosas hipocoloreadas, petequias de distribución universal. Con hemoglobina de 10 g/dL (normocítica, normocómica), plaquetas 14.000/mm3 y 10% esquistocitos en lámina periférica.

Creatininemia 1,97 mg/dL. Bilirrubina total 2.76 mg/dl a predominio indirecto. Lactato deshidrogenasa (LDH) 1626 U/l. Con planteo de PTT inicia tratamiento inmunosupresor con corticoides y recambios plasmáticos terapéuticos (RPT). Se solicita determinación de ADAMTS-13 con dosificación menor a 0,2 % e Inhibidor 6.6 UB/ml (resultado en menos de 24 horas), confirmando el diagnóstico. A las 48 horas se inicia Rituximab 100 mg semanal por 4 semanas. Excelente evolución clínica. Hemoglobina de 12 g/dL y 389.000/mm3 plaquetas, LDH normal. Actualmente continua asintomática con ADAMTS-13 y Plaquetas normales.

Discusión: El PTT es una emergencia médica, con una elevadísima mortalidad, la cual se reduce drásticamente al iniciar un tratamiento oportuno y precoz. Poder contar con la confirmación diagnóstica, mediante la determinación plasmática de ADAMTS-13 de forma precoz, idealmente antes de las 72 horas, es esencial para el correcto manejo de esta patología, empleando estrategias terapéuticas precisas, impactando de forma directa en la sobrevida de los pacientes.

En cuanto al tratamiento, el RPT y los corticoides siguen siendo los pilares principales, mejorando los recuentos plaquetarios y reduciendo las complicaciones. El Rituximab reduce notablemente la incidencia de recaídas al disminuir la producción de anticuerpos anti-ADAMTS-13 y restaurar la actividad del mismo. El objetivo del tratamiento es lograr la remisión clínica y recuperación del ADAMTS-13.



122

Hemorragia por disfunción plaquetaria en LMC con dasatinib en el postparto inmediato

Audenino, P[(1)]; Sobisch, FN[(1)]; Quiroga, M[(1)]; Culasso, J[(1)]

[(1)]*Servicio de hemoterapia, Hospital Nueva Maternidad Provincial "Brigadier Gral. J. B. Bustos. Cordoba, Argentina.*

Conflicto de intereses / Financiamiento: No

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 -
Número Extraordinario
XVI Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
xx-xx
Octubre 2024

Introducción:
Actualmente la mayoría de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) alcanzan una sobrevida y calidad de vida semejante a la de los individuos sanos, por lo que es más común que se planteen situaciones como el embarazo en donde aún no se han establecido protocolos sistematizados para su tratamiento. No existen guías ni estudios randomizados para el manejo de estas situaciones, pero si recomendaciones de expertos que surgen de reportes de casos, así como de estudios experimentales realizados en animales. Por lo que el objetivo fue analizar la evolución de un embarazo con hemorragia en el pos parto inmediato en una paciente con LMC tratada con dasatinib.

Caso clínico:
Paciente de 31 años con diagnostico de LMC que inicio tratamiento con leucoaféresis e interferón; posteriormente hidroxiurea y reemplazado por dasatinib debido a su mala evolución clínica. El mismo se finaliza a las 33 semanas (26/9) con Cesárea y ligadura tubárica. Presenta el 27/09 episodio de hipotensión con necesidad de transfusión de sangre, laboratorio Tiempo de Trombina 23.4", el resto valores de hemostasia dentro de parámetros normales, recuento de plaquetas 340 mil/mm3, glóbulos blancos 43000, control ecográfico con hematoma en pared abdominal. Evoluciona con sangrado activo, por el que se le realiza laparotomía objetivando hematoma muscular preperitoneal, se realiza lavado- Hacking- Cierre con puntos separados, se transfunden 4 unidades de sangre, 5 unidades de Plaquetas y se indica acido tranexámico durante la misma. En UTI, durante el Postquirúrgico presenta sangrado de herida por lo que se transfunden 5 unidades de plaquetas mas y se aumenta dosis de acido tranexámico frenando el sangrado. Se procede al cierre de pared abdominal a las 24 hs de laparotomía sin complicaciones.

Discusión:
Existen evidencias de que en estos casos los Inhibidores de las Tirosinas Quinasas (ITK) no son inocuos. Algunas de las reacciones adversas de los ITK en LMC, en especial por dasatinib, se relacionan con sangrados que se han asociado a trombocitopenia y algunos estudios por alteración de la función plaquetaria que sugieren una afectación de modo reversible a la activación/adhesión de la plaqueta. Resultando importante y necesario el reporte de estos casos para obtener datos concretos que contribuyan a la correcta toma de decisiones. Así como la necesidad de un equipo multidisciplinario para el abordaje en esta difícil situación

REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la ***Revista Hematología***: www.revistahematologia.com.ar. Podrán acceder al instructivo y solicitar asistencia a los mails allí indicados. Ningún trabajo será recepcionado por fuera del sistema. No se aplican cargos por el envío de artículos ni por procesamiento (APC). **Cada autor deberá generar un identificador digital permanente (ORCID, según la sigla en inglés).**
Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés.
Actualmente las secciones de la Revista Hematología son:

1. Artículos originales
2. Yo opino
3. Ateneos Anatomo-clínicos de la residencia
4. Editorial
5. Actualizaciones y/o revisiones
6. Hematología Pediátrica
7. Drogas Nuevas en Hematología
8. Comunicaciones breves
9. Laboratorio
10. Historia de la Hematología
11. Caso clínico
12. Imágenes en Hematología
13. Correo de lectores

1) Los **Artículos originales** deben ser inéditos. No deben haber sido enviados ni presentados simultáneamente a ninguna otra revista antes de conocer la decisión de aceptación o rechazo por parte de la Revista Hematología.
Los manuscritos deberán ser escritos en formato Word a doble espacio, con letras Times New Roman tamaño 12, con márgenes amplios de 3 cm con un máximo de 4.000 palabras, incluyendo tablas y bibliografía. Todas las ilustraciones, figuras y tablas con su respectiva leyenda deberán ser colocadas en los lugares del texto correspondiente, en vez de al final.
Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento:

1. a) Portada: incluirá los siguientes elementos:

- Título (en castellano y en inglés): sin abreviaturas, será breve y preciso.
- Autores/as:
  - En renglón aparte se detallará la nómina de personas autoras, separados por comas, comenzando por el apellido completo e inicial del nombre.
  - Filiación institucional: para cada autor/a se detallará el nombre de la institución (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo,

Ejemplo:
Pérez V1; González C2
1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina
2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina
Ciudad, país de origen y correo electrónico del autor/a responsable.

Autoría: la revista Hematología adhiere a las directrices del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE, por sus siglas en inglés) que en las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas delimita que para adquirir la condición de autoría de los estudios cada uno de los/as participantes deberán cumplir los siguientes criterios:

- Haber realizado contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del estudio, a la recolección de los datos o al análisis y la interpretación de los mismos.
- Haber participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica sustancial de su contenido intelectual.
- Haber aprobado la versión final del manuscrito.
- Ser responsable de todos los aspectos del manuscrito asegurando que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todas las partes del manuscrito fueron adecuadamente investigadas y resueltas.

A efectos de cumplir con este requerimiento se deberá incluir la siguiente declaración en la portada, ubicándola debajo de la nómina de personas autoras:
"Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas."
Nota: la declaración de autoría solo deberá incluirse en aquellos **trabajos de investigación** de autoría múltiple pero no en los de autoría unipersonal.

- si los hubiera, se colocarán debajo de la declaración de autoría las personas o instituciones que hayan participado en el estudio que no cumplen los cuatro criterios mencionados precedentemente pero que contribuyeron a su desarrollo podrán enumerase como colaboradoras en esta sección, identificadas con nombre y apellido/s o nombre de la institución, especificando la contribución concreta para la realización del trabajo de investigación.

b) **Resumen y palabras clave**

- Resumen:
  - En español e inglés.
  - Estructura: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión.
  - Extensión: hasta 400 palabras.

- Palabras clave:
  - En español e inglés.
  - Cantidad: entre 3 y 5.
  - Utilizar términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

c) **Introducción:** Breve resumen del estado del arte del tema a tratar y los objetivos del trabajo.

d) **Materiales y Métodos:** Debe detallar claramente la población utilizada en el trabajo (grupos controles y pacientes), las metodologías empleadas y los métodos estadísticos utilizados en la evaluación de los resultados. En esta sección se debe incluir una declaración que indique la aprobación del comité de ética Institucional o autoridad competente además se debe dejar constancia que se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado por escrito y que el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

e) **Resultados:** Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista.

Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

f) **Discusión:** Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

g) **Referencias bibliográficas:**

Las personas autoras son responsables de verificar la exactitud e integridad de las referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final. **Incluya el DOI si corresponde.**

Ejemplo: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13. https://doi.org/15.1555/S0363-5023(10)8111-0

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Datos respaldatorios

Para citar este tipo de datos, referidos en Depósito de datos, se deberá realizar con el siguiente formato:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normatizada y la toma de decisión médica.[Dataset] Versión de 22 de junio de 2021. SciELo Data. (enlace facilitado por el repositorio que contará con un identificador permanente de objeto digital, sea handle, DOI u otro)

Las referencias deben estar marcadas en el texto entre paréntesis y en formato superíndice. La revista adopta los criterios establecidos por las Normas APA (www.normasapa.com)

2) La sección **Yo opino** está destinada a expresar la opinión de un experto sobre un tema controvertido solicitado por el comité editor.
La disidencia respecto a esta opinión se podrá dar a través de la sección correo de lectores. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

3) Los **Ateneos anatomo-clínicos** deberán ser escritos con el mismo formato gráfico y se procederá de la misma forma que los artículos originales.

4) Las **Editoriales** serán solicitadas por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión que no supere las 2.000 palabras, con un máximo de 5 citas bibliográficas, el nombre del autor, su dirección con código postal y dirección de mail.

5) Las **Actualizaciones y/o revisiones** deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 5.000 palabras.

6) La sección **Hematología Pediátrica**: Estará destinada a revisiones de tópicos hematológicos y casos clínicos en niños. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

7) La sección **Drogas nuevas en Hematología** será una actualización acerca de las nuevas drogas utilizadas por la especialidad. Serán solicitadas por el comité editor. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

8) La sección **Comunicaciones breves** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 2.000 palabras y su resumen no debe ser más extenso de las 200 palabras.

9) El **Laboratorio en Hematología** estará dedicada a realizar una ficha técnica de un ensayo utilizado en los laboratorios de Hematología. Será solicitado por el comité editor. Deberá expresar introducción fundamento del ensayo, Características pre analíticas y analíticas del mismo, valores de referencia y su utilidad clínica y hasta 4 citas bibliográficas. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

10) La sección **Historia de la Hematología** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. Está destinada a divulgar la evolución de la Hematología en Argentina. La longitud no deberá superar las 4.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales

11) **Caso clínico.** En esta sección se admite un máximo de 8 referencias bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

12) **Las Imágenes en Hematología:** estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer temas de diversa índole.
La longitud no deberá superar las 1000 palabras y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse hasta 4 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

13) En la sección **Correo de lectores** se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. La longitud no deberá superar las 1.000 palabras (hasta 4 citas bibliográficas).

Conflicto de Interés:

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores, los cuales deben aclarar por escrito si existe algún conflicto de interés. Todos los integrantes deben exponer al pie su "disclosure". Todas las presentaciones en publicaciones de la Revista Hematología desde el primer número del año 2013 deberán incluir un párrafo al final del manuscrito donde se especifique la declaración de conflictos de interés de acuerdo al modelo adjunto.
NO está permitido que el trabajo enviado a Hematología sea enviado a otra revista. El modelo adaptado de normas para conflicto de interés propuesto por la Comisión Directiva de la SAH se ha basado en el de la Sociedad Americana de Hematología y contiene el mismo formato que muchas prestigiosas revistas de nuestra especialidad. Hacemos referencia a todas las actividades vigentes y a las realizadas en último año.
Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:
1) Empleado
2) Consultor
3) Propiedad accionaria
4) Fondos de Investigación por estudios propios (La norma NO incluye a los protocolos de investigación de fase II a IV multicéntricos, nacionales o Internacionales)
5) Honorarios por conferencias (Speaker)
6) Miembro de Comité Asesor (Advisory Board)
Imágenes:
Las imágenes deberán ser enviadas en formato jpg, 300dpi de resolución. Podrán ser enviadas a color.

Aviso de derechos de autor/a
Todo el material publicado en la **Revista Hematología**, será cedido a la **Sociedad Argentina de Hematología**. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se les enviará a los autores de cada trabajo aceptado formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación. Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los autores deberán remitir una versión electrónica al correo: revista@sah.org.ar

Declaración de privacidad
Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

Código de ética
Hematología rige su política editorial sobre aspectos éticos de la publicación científica observando las directrices del Comité de Ética de las Publicaciones (Committee on Publication Ethics - COPE).
Cuando se realizan estudios clínicos en seres humanos, los procedimientos llevados a cabo deben estar explícitamente de acuerdo con el estándar de ética del comité responsable en experimentación humana, institucional o regional y con la Declaración de Helsinki de 1975, corregida en 1983 y revisada en 1989, los cuales deberán figurar explícitamente en la metodología del trabajo.
No utilizar los nombres de los pacientes, ni sus iniciales ni el número que les corresponde en el hospital, especialmente en el material ilustrativo.
Todos los trabajos de investigación que incluyan animales de experimentación deben haber sido realizados siguiendo las indicaciones de la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" (http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/) perteneciente a la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de Norteamérica y actualizada por la American Physiological Society (APS) (http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm).
No serán considerados para publicación los artículos que no cumplan con los códigos de ética.

Modelos animales
Si se aceptaran trabajos en modelos animales, los autores deberán enviar el certificado correspondiente de aprobación del proyecto emitido por la CICUAL (Comisión Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio).

Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

The reception of articles will take place through the OJS system on the official website of Revista Hematología: www.revistahematologia.com.ar. You can access the instructions and ask for assistance with the indicated mail. Articles sent outside the system will not be accepted. There are no fees for submitting or processing articles (APC). **Every author must generate a persistent digital identifier (ORCID).**
We will accept the publication of articles from non-Spanish-speaking authors written in English.
The current sections of Revista Hematología are:

1. Original articles
2. My opinion
3. Anatomo-clinic discussion of the hematology fellowships
4. Editorial
5. Updates and/or reviews
6. Pediatric hematology
7. New drugs in hematology
8. Brief communications
9. Laboratory
10. History of hematology
11. Case reports
12. Images in hematology
13. Letters to the Editor

1) **Original articles** must be unpublished. They should not have been submitted simultaneously to another journal without knowing the decision of acceptance or denial from Revista Hematología.
The articles should be in Word format, double-spaced, in Times New Roman font 12, with wide margins of 3cm with a maximum of 4,000 words, including tables and references. All illustrations, figures and tables and their respective legend, should be placed in the appropriate places in the text, instead of at the end.
The articles arrangement should be as follows:
1. a) Cover: It will include the following items:
- Title (both in English and Spanish): with no abbreviations; it will be concise and precise.
- Authors:
  - The list of authors should be included in a separate line, separated by commas, beginning with the complete last name and the initials of the name.
  - Institutional affiliation: it will include the institution name (without abbreviations) where the work has been carried out for each author.

Example:
Pérez V1; González C2
1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina
2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina
City, country of origin, and e-mail of the responsible author.
Authorship: Revista Hematología adheres to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines, which in the *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals* delimits that to get the authorship of the studies, each of the participants must meet the following criteria:
- They must have made substantial contributions to the conception and design of the study or the acquisition, analysis, or interpretation of its data.
- They must have participated in drafting the work or revising it critically for important intellectual content.
- They must have provided the final approval of the version to be published.
- They must have agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

To the effects of complying with this requirement, the cover must include the following statement under the list of authors:
'The authors have made a substantial contribution to the conception or design of the work, and data acquisition, analysis, or interpretation. They have participated in the article drafting or the critical revision of its intellectual content. They have agreed to the final version of the manuscript and can defend every aspect of the manuscript to guarantee that all the questions related to the accuracy or integrity of its content have been appropriately investigated and resolved.'
Note: The statement of authorship should only be included in **research articles** with multiple authors, but not in those with only one author.
- If necessary, above the authorship declaration you can include the persons or institutions that have participated in the study who do not comply with the four mentioned criteria but that contributed to its development. They should be identified by name and last name/s or name of the institution, specifying the specific contribution to the research work.

1. b) **Summary and keywords**
- Summary:
  - Both in Spanish and English.
  - Structure: Introduction, Material and Methodology, Results and Discussion.
  - Length: up to 400 words.
- Keywords:
  - Both in Spanish and English.
  - Quantity: between 3 and 5.
  - Use terms from the Index Medicus Medical Subjects Headings.

c) **Introduction:** Summary of the state of the art of the topic and the goals of the work.

d) **Materials and Methodology:**It must detail the population used (control groups and patients), the methodology employed, and the statistical methods used to evaluate the results. This section should include a statement indicating the approval of the Institutional Ethics Committee or competent authority, as well as the written informed consent obtained from each patient, and that the study protocol was carried out following the ethical standards of the 1975 Declaration of Helsinki.

e) **Results:**They should be clearly expressed in quantitative form, using numeric values (in the usual international units), tables, and/or graphs. Tables that occupy more than one page will not be accepted.

Abbreviations and symbols must be specified in the text or under the tables.

f) **Discussion:** It analyses the results and the facts directly related to them, the relationship between them and the initially proposed goal, and their comparison with the previously established knowledge.

g) **Bibliographic references:**

The authors are responsible for checking the accuracy and integrity of the references. Only references mentioned in the article will be included, in sequential numerical order. The names of the authors must be listed at the beginning separated by commas, first the last name, then the initials of the names. If there are more than six authors, only the first three will be mentioned, followed by the acronym et al. Then, write the article title and the abbreviated name of the journal, according to the Medicus Index; year of publication, semicolon, volume number colon, first page, hyphen, last page. **Include the DOI, if applicable.**

Example: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13. https://doi.org/15.1555/S0363-5023(10)8111-0

In the case of books, the name of the author/s, title of the book, publisher/s, year of publication, pages separated by a hyphen, adding the edition number if it is not the first edition, publishing house, and city. Example: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Supporting data

To quote this type of data, located in the Data depository, the following format must be used:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). Controlled study between the traditional coagulometric method and a portable device in the measurement of the normalized international ratio and medical decision-making. [Dataset] Version from June 22, 2021. SciELo Data. (link provided for the repository that will include a persistent digital object identifier, such as handle, DOI, or other)

References must be visible in the text in parentheses, and subscript. The journal adopts the criteria established by the APA Standards (www.normasapa.com)

2) **My opinion** section is destined to express an expert opinion about a controversial topic commissioned by the Editorial Committee.

Disagreement with this opinion can be expressed through the Letters to the Editor section. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

3) **Anatomo-clinic studies** should be written with the same graphic format and follow the same guidelines as the original articles.

4) **Editorials** will be commissioned by the Editorial Committee. They will have a title and text with monograph characteristics, if possible, with a maximum length of 2,000 words, up to 5 bibliographic references, name of the author, address, zip code, and e-mail address.

5) **Updates and/or revisions** should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 5,000 words.

6) **Pediatric Hematology** section: It will be intended for reviews of hematological topics and clinical cases in children. They should follow the graphic format of original articles.

7) **New drugs in Hematology** section will be an update on new drugs used by this specialty. They will be commissioned by the Editorial Committee. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

8) **Brief communications** section should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 2,000 words, and the abstract should not exceed 200 words.

9) **Laboratory in Hematology** is intended to perform a datasheet of a trial used in Hematology laboratories. It will be commissioned by the Editorial Committee. It should include an introduction, rationale for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and their clinical benefit, and up to 4 bibliographic references. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

10) The **History of Hematology** section should follow the graphic format of original articles and it is intended to disseminate the evolution of Hematology in Argentina. The length should not exceed 4,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

11) **Case report.** In this section, there is a maximum of 8 bibliographic references allowed. They should follow the graphic format of original articles.

12) Images in Hematology: will consist of high-quality colored photographic material, intended to expose topics of diverse nature.

It should not exceed 1,000 words and should be developed in the following order: Title, concise text, image, and name of the authors. Up to four bibliographic references can be added. They should follow the graphic format of the original articles.

13) In the **Letters to the Editor** section, opinions on clinical situations and experiences that can be related or not with the articles published in Revista will be published, with a critical, objective, and/or educational criterion, accepting the right to reply in case of an opinion about any published article. The length should not exceed 1,000 words (up to 4 bibliographic references).

Conflicts of interest:

Authors are solely responsible for the content, statements, and authorship of the published articles, and they must clarify in writing if there is any conflict of interest. All participants must include their disclosure in a footnote. From the first edition in 2013, all presentations in Revista Hematología must include a final paragraph in the manuscript that specifies the conflict of interest statement following the attached model.

It is NOT allowed to send to another journal the work submitted to Hematologia. The adapted model of conflict of interest proposed by the SAH Board of Directors is based on that of the American Society of Hematology and bears the same format as many prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out in the last year.

Different categories of conflicts of interest are recognized and detailed below:

1) Employee

2) Consultant

3) Share Ownership
4) Research funds for own studies (The standard does NOT include multicenter, national, or international Phase II to IV research protocols)
5) Conference fees (Speaker)
6) Advisory Board Member

Images:
Images must be submitted in jpg format, 300 dpi resolution, they can be sent in color.

Copyright Notice
All the material published in **Revista Hematología** will be transferred to the **Argentine Society of Hematology**. Under the Copyright Act (Act 11723), authors of each accepted work will receive a transfer of copyright form, which must be signed before publication. The authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or loss of the submitted material. The authors should send an electronic version to the email: revista@sah.org.ar

Privacy Statement
The names and email addresses entered in this journal will be used exclusively for the stated purposes and will not be shared with other parties nor used for other purposes.

Code of Ethics
Hematología applies its publishing policy on ethical aspects of scientific publications following the Committee on Publication Ethics (COPE).
In the event of clinical studies performed on human subjects, the procedures carried out must follow the Ethics standard explicitly from the responsible committee in human experimentation, institutional or regional, and with the 1975 Declaration of Helsinki, amended in 1983 and revised in 1989, which should be explicitly stated in the methodology of the work.
Do not use the names of patients, their initials, or hospital number, especially in the illustrative material.
All research that includes experimental animals must follow the indications in the 'Guide for the care and use of laboratory animals' (http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/) from the US National Academy of Sciences and the American Physiological Society (APS) (http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm).
Articles that do not comply with the Code of Ethics will not be considered for publication.

Animal models
If works in animal models are accepted, the authors should send the appropriate certificate of approval from the project issued by CICUAL (Institutional Committee for the Care and Use of Laboratory Animals).

Argentinean Society of Hematology, Editorial Board of *HEMATOLOGÍA*
Julián Álvarez 146 - 1414 - CABA - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar



Líderes Mundiales en Biotecnología.
Impulsados desde hace más de **100 años**
por la promesa de salvar y mejorar vidas

www.cslbehring.com.ar

CSL Behring

REVISTA HEMATOLOGÍA

http://revistahematologia.com.ar/
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar