

HBPM se asocia a mayor riesgo de sangrado. Su corta vida media y su rápido inicio de acción podrían permitir breves períodos de interrupción sin necesidad de HBPM. Los datos sobre seguridad y su manejo perioperatorio siguen siendo limitados. El objetivo principal fue documentar el manejo perioperatorio de dichos pacientes en diferentes escenarios quirúrgicos. La variable principal de seguridad fue la tasa de hemorragias mayores. Se evaluaron otras variables como la eficacia y el uso de HBPM postoperatoria, así como su impacto en la seguridad.

Métodos: Desde enero de 2017 hasta enero de 2019, hemos incluido a 164 pacientes con ACODs remitidos a nuestra unidad, siguiendo recomendaciones de *Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso* (Vivas D, et al. *Rev Esp Cardiol*. 2018). Se utilizaron dosis profilácticas/intermedias de HBPM postoperatoria en pacientes con alto riesgo trombotico. Los eventos de sangrado se clasificaron según criterios de ISTH. Se realizó seguimiento durante 30 días después del procedimiento.

Resultados: De un total de 250 pacientes, se realizó un análisis preliminar de 164 pacientes. La mediana de edad fue 75 años y el 53% fueron hombres. Entre ellos, 25 pacientes tomaban dabigatran, 24 apixaban, 52 rivaroxaban y 63 edoxaban. Otras características demográficas, la indicación de anticoagulación y el tipo de procedimiento se resumen en la [tabla I](#). Según las escalas de riesgo, el 66,7% de los pacientes tenía una puntuación CHA2DS2-VASc >3 (en FANV) y la media de puntuación en la

escala HAS-BLED fue de 3. El 44,5% se consideraron procedimientos de alto riesgo de sangrado. Los intervalos de interrupción y reanudación de ACOD se muestran en la [tabla II](#). La tasa de hemorragia mayor posoperatoria a los 30 días (IC del 95%) fue de 0,8% (0-1,7) con apixabán, 1,1% (0-1,95) con rivaroxaban y 1,85% (0-2,65) con edoxabán. Durante el seguimiento, se notificó 1 caso de hemorragia menor, 12 casos de sangrado no mayor clínicamente relevante y 1 caso de hemorragia mayor. No se observaron eventos tromboembólicos en toda la cohorte. El uso de HBPM postoperatoria se asoció con mayor riesgo de eventos hemorrágicos (HR = 3,9, IC 95% = 1,14-13,4, p = 0,03). La puntuación de HASBLED >3 no se asoció significativamente con mayor sangrado (HR = 1,7, IC 95% = 0,862-3,67, p = 0,10). El episodio de sangrado mayor (n = 1) se atribuyó al alto riesgo de sangrado del procedimiento.

Conclusiones: Según nuestros resultados, los pacientes con ACOD que requirieron su interrupción para un procedimiento, siguiendo pautas perioperatorias estandarizadas, se asociaron a bajas tasas de sangrado perioperatorio. Aunque se observó una tendencia a un mayor sangrado con el uso de HBPM postoperatoria en intervenciones de alto riesgo hemorrágico. Por dicho motivo, hay que individualizar el uso de HBPM y ser considerado en pacientes con alto riesgo tromboembólico venoso. No se objetivaron eventos tromboembólicos en ningún caso. Sin embargo, son necesarios más estudios en el entorno quirúrgico para proporcionar más evidencia.

Tabla I. Características demográficas y riesgo de sangrado asociado a procedimientos

	Postoperatorio con HBPM (n = 88)	Postoperatorio sin HBPM (n = 76)	P
Hombres	51 (58%)	36 (47%)	< 0,05
Edad (años, mediana [rango])	75 (39,94)	76 (41,95)	NS
Peso (kg, mediana [rango])	75 (44,102)	74 (43,109)	NS
HASBLED (mediana, [rango])	3 (0,4)	3 (0,4)	NS
FANV	62 (70,5%)	66 (87%)	NS
EDEV	26 (29,5%)	10 (13%)	< 0,09
Insuficiencia renal			
Moderada (30-49ml/min)	32 (36%)	26 (34%)	NS
Severa (15-29ml/min)	3 (3%)	6 (9%)	
Tratamiento antineoplásico	7 (7%)	1 (1%)	< 0,05
Riesgo sangrado asociado a procedimiento			
GI: endoscopia/colonoscopia +biopsia	21 (24%)	11 (14%)	NS
Cirugía urológica mayor	14 (16%)	1 (1%)	< 0,09
Cirugía ortopédica mayor	20 (23%)	7 (9%)	< 0,05
Cirugía oftalmológica alto riesgo	5 (6%)	9 (12%)	NS
Cirugía general mayor (incluye cirugía oncológica)	19 (22%)	5 (9%)	< 0,05

NS: no significativo. Categorías de riesgo de sangrado asociadas a procedimiento definidas por la American College of Clinical Pharmacology (ACCP) y las guías de la European Heart Rhythm Association (EHRA). EDEV: enfermedad tromboembólica venosa, FANV: fibrilación auricular no valvular. GI: gastrointestinal.

Tabla II. Manejo preoperatorio y posoperatorio: interrupción y reanudación de ACODs y uso de HBPM								
Manejo pre-procedimiento	Dabigatrán (25)	Apixabán(24)	Rivaroxabán (52)	Edoxabán (63)				
		Riesgo bajo de sangrado (n = 9)	Alto riesgo de sangrado (n = 16)	Riesgo bajo de sangrado (n = 6)	Alto riesgo de sangrado (n = 18)	Riesgo bajo de sangrado (n = 23)	Alto riesgo de sangrado (n = 29)	Riesgo bajo de sangrado (n = 27)
Nº días sin ACOD	1 (1-1)	4 (4-4)	1 (1-1)	2 (2-2)	1 (1-1)	2 (2-2)	1 (1-1)	2 (2-2)
Nº pacientes con HBPM	-	-	-	-	-	-	-	-
Manejo pos-procedimiento	Dabigatrán (25)		Apixabán (24)		Rivaroxabán (52)		Edoxabán (63)	
	Riesgo bajo de sangrado (n = 9)	Alto riesgo de sangrado (n = 16)	Riesgo bajo de sangrado (n = 6)	Alto riesgo de sangrado (n = 18)	Riesgo bajo de sangrado (n = 23)	Alto riesgo de sangrado (n = 29)	Riesgo bajo de sangrado (n = 27)	Alto riesgo de sangrado (n = 36)
Nº días reanudación ACOD	1 (1-1)	3 (2-4)	1 (1-1)	3 (2-4)	1 (1-1)	4(3-4)	1 (1-1)	4 (3-2)
Indicación anticoagulación	ETEV: 0 FANV: 9	ETEV: 3 FANV: 13	ETEV: 0 FANV: 6	ETEV: 4 FANV: 14	ETEV 2 FANV: 21	ETEV: 20 FANV: 9	ETEV: 2 FANV: 25	ETEV: 5 FANV: 31
Nº pacientes con HBPM	ETEV: 0 FANV: 2	ETEV: 1 FANV: 7	ETEV: 0 FANV: 3	ETEV: 4 FANV: 13	ETEV: 2 FANV: 3	ETEV: 20 FANV: 5	ETEV: 1 FANV: 3	ETEV: 5 FANV: 20

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa, FANV: fibrilación auricular no valvular.

CO-175 Utilidad del test de generación de trombina en pacientes con anticoagulantes orales de acción directa. Experiencia en vida real

Caro Gómez A; Bernardo Gutiérrez Á; Solé Magdalena A; Martínez Carballeira D; Corte Buelga JR; Rodríguez Lorenzo L; Vázquez Aller S; Soto Ortega I

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción: El test de generación de trombina (TGT) permite medir la formación de trombina total de la muestra en estudio tras la activación de la coagulación. El objetivo de nuestro estudio es comprobar la capacidad del TGT para la monitorización de los pacientes anticoagulados con anticoagulantes de acción directa (ACOD) y examinar su potencial utilidad en el manejo clínico de complicaciones tanto trombóticas como hemorrágicas.

Objetivo: Determinar la utilidad del TGT en pacientes del Hospital Universitario Central de Asturias bajo tratamiento con

ACOD Identificar los parámetros del trombograma que sirvan para una futura monitorización de estos fármacos.

Métodos: En total se incluyeron 47 pacientes diagnósticos de fibrilación auricular (FA) anticoagulados con ACOD. 15 pacientes con dabigatran (31,9%), 23 pacientes con apixaban (48,93%) y 9 con rivaroxaban (22,5%). Como variables se utilizaron el tiempo de latencia (*Lag time*), pico máximo de trombina (*Peak time*) y el potencial endógeno de trombina (ETP).

Resultados: Se encontró un 21.27% de paciente fuera de los rangos de concentraciones plasmáticas del fármaco esperadas, de los cuales un 40% estaban con Dabigatrán, otro 40% con apixaban y un 20% con rivaroxaban. De todos los casos un 80% presentaban concentraciones supratrapéuticas y un 20% infratrapéuticas. Al analizar el trombograma observamos que los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) redujeron el ETP y alargan el tiempo de latencia de forma concentración dependiente. En el caso de apixaban presenta tiempos de latencia mayores (*Lag Time*) y un pico menor en la generación de trombina también de forma directa a la concentración. Los pa-

cientes con rivaroxabán alteran levemente el tiempo de latencia y de forma mucho menos pronunciada el pico de generación de trombina así como la generación total de la misma, pero puede venir influido porque los pacientes analizados estaban recibiendo en más del 50% de los casos dosis reducidas del fármaco (Tabla I y Figs. 1 y 2).

Tabla I. Resumen de alteraciones en trombograma			
	Lag time	Peak height	ETP
Dabigatrán	1,67	62,19	54,15
Apixabán	1,93	48,04	66,10
Rivaroxabán	1,55	71,67	76,85

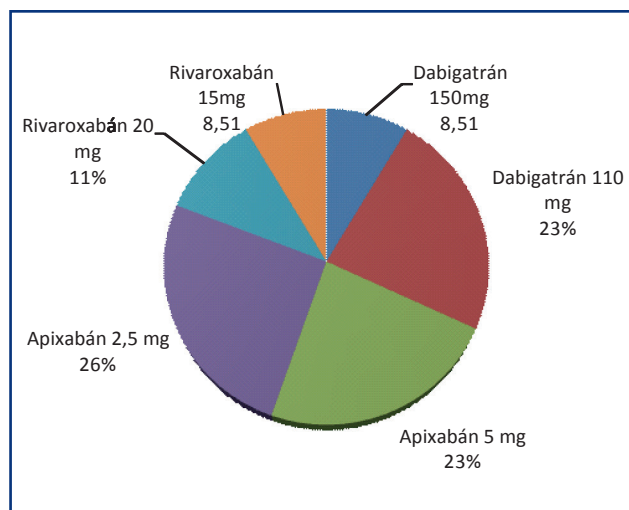


Figura 1. Distribución de ACOD según frecuencia.

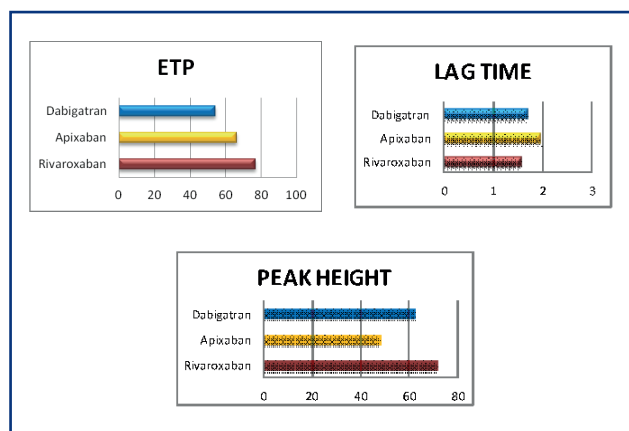


Figura 2. Alteraciones del trombograma con los distintos ACOD.

Conclusiones: Reportamos nuestra experiencia con 47 pacientes reales anticoagulados con ACOD y en los que se realizó el TGT tanto en situación de concentraciones pico como valle. Vemos como los distintos ACOD generan distintas alteraciones en el TGT respecto a un sujeto normal, siendo más sensible el tiempo de latencia para dabigatran y apixaban, mientras que el Pico de generación de trombina es más adecuado para apixaban. Respecto a Rivaroxabán apenas existe influencia en los parámetros del TGT salvo ligero alargamiento de Lag time y del pico de generación de trombina. El TCG es un test funcional más representativo del estado fisiológico de la inhibición de la hemostasia por los ACOD, por lo cual podrían identificar de mejor manera el fenotipo hemostático en comparación con las pruebas de rutina que solo arrojan concentraciones del fármaco en sangre. El lag time parece un parámetro adecuado para monitorizar los ACOD anti-II mientras que el ETP y el pico máximo de trombina parecen más adecuados para monitorizar los ACOD anti-Xa. Se precisan más estudios clínicos que avalen estos resultados.

CO-176 Anticoagulantes orales directos frente a heparinas de bajo peso molecular en pacientes con fibrilación auricular y terapia antineoplásica activa

Olivera Sumire P¹; Campoy Castaño D²; Canals Pernas T³; Artaza Miñano G⁴; Johansson E⁴; Comai A⁴; Flores Aparco K⁴; Bastidas Mora G¹; Ene GS¹; Ruiz de Gracia S¹; Velásquez Escandón C⁵; Subirá Caselles M¹; Salinas Argente R¹

¹Hospital Universitari Sagrat Cor. Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits. Barcelona. ²Hospital Universitari Sagrat Cor. Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Hospital Universitari Sagrat Cor. Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits. Barcelona. ³Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits. Tarragona. ⁴Hospital Universitari General de Catalunya. Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits. Barcelona. ⁵Fundació Sanitària Mollet. Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits. Barcelona

Introducción: Clásicamente las unidades de anticoagulación recomendaban el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en los pacientes con fibrilación auricular (FA) sometidos a terapia antineoplásica activa (TAA). Sin embargo, las HBPM no cuentan con la indicación para la prevención del ictus y embolia sistémica en los pacientes con FA. Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) han demostrado su efectividad y seguridad para la FANV y cuentan con resultados de los pacientes con trombosis venosa profunda/embolia pulmonar y cáncer activo (HOKU-SAI-CANCER y SELECT-D). No obstante, no disponemos de evidencia clínica real sobre el uso de los ACOD en pacientes oncológicos que se encuentren en TAA.

Objetivos: Evaluar la efectividad y seguridad de los ACOD y las HBPM en pacientes con FA y tratamiento antineoplásico activo.

Métodos: Entre 2016 y 2018 se incluyeron pacientes con FA que presentaban un cáncer en TTA y anticoagulados con ACOD

o HBPM. En la cohorte de los ACOD se evaluó minuciosamente las interacciones con los antineoplásicos. El uso de HBPM se realizó a dosis terapéutica e intermedias. El seguimiento mínimo fue de 6 meses y se analizaron los eventos tromboembólicos (ETE), eventos hemorrágicos mayores (EHM) y muerte por todas las causas. Los factores clínicos fueron comparados entre ambas cohortes.

Resultados: De un total de 181 pacientes, 96 fueron tratados con un ACOD (6 con dabigatrán, 12 rivaroxabán, 33 apixabán y 45 edoxabán) y 85 con HBPM. Las características demográficas y las terapias antineoplásicas están resumidas en la [tabla I](#). El tratamiento anticoagulante previo más frecuente fue acenocumarol (DOAC 85% vs. HBPM 76%, p: 0.47). Durante el seguimiento,

Tabla I. Características de la cohorte			
	ACOD (n = 96)	HBPM (n = 85)	p
Varones	52 (54%)	52 (61.2%)	NS
Edad (años, mediana [rango])	79 (66,99)	74 (61,95)	< 0,05
Peso (kg, mediana [rango])	75 (44,102)	74 (43,109)	NS
Seguimiento (meses, mediana [rango])	8 (1,27)	6 (1,25)	NS
HASBLED (mediana)	3	2	NS
CHA2DS2VASc (mediana)	4	4	NS
Historia hemorrágica previa	5 (5%)	4 (5%)	NS
Enfermedad metastásica o estadio avanzado	72 (75%)	60 (70,5%)	NS
Insuficiencia renal			
• Moderada (30-49 ml/min)	26 (27%)	22 (85%)	NS
• Severa (15-29 ml/min)	2 (2%)	0	
Terapia antineoplásica			
1. FOLFOX	5 (5,2%)	3 (3,5%)	NS
2. FOLFIRI + bevacizumab	2 (2,1%)	6 (7,1%)	NS
3. FOLFIRI + cetuximab	3 (3,1%)	3 (3,5%)	NS
4. CAPEOX	3 (3,1%)	5 (5,9%)	NS
5. 5 FU + cisplatino	5 (5,2%)	2 (2,4%)	NS
6. Capecitabina	3 (3,1%)	3 (3,5%)	NS
7. FAC	3 (3,1%)	3 (3,5%)	NS
8. Enzalutamida	2 (2,1%)	2 (2,4%)	NS
9. Bicalutamida	2 (2,1%)	1 (1,1%)	NS
10. AC + trastuzumab + paclitaxel	3 (3,1%)	3 (3,5%)	NS
11. Azacitidina	2 (2,1%)	2 (2,4%)	NS
12. Ruxolotinib	1 (1,0%)	1 (1,1%)	NS
13. Lenalidomida	7 (7,3%)	3 (3,5%)	NS
14. DDMVAC	5 (5,2%)	4 (4,7%)	NS
15. Temozolamida	3 (3,1%)	3 (3,5%)	NS
16. Imatinib	0	2 (2,4%)	NS
17. Ibrutinib	4 (4,2%)	3 (3,5%)	NS
18. R-CHOP	3 (3,1%)	3 (3,5%)	NS
19. R-GEMOX	5 (5,2%)	1 (1,1%)	NS
20. R-bendamustina	3 (3,1%)	3 (3,5%)	NS
21. MPV	4 (4,2%)	4 (4,7%)	NS
22. VTD	2 (2,1%)	2 (2,4%)	NS
23. Pembrolizumab	5 (5,2%)	6 (7,1%)	NS
24. Nivolumab	3 (3,1%)	3 (3,5%)	NS
25. Tamoxifeno	18 (18,7%)	14 (16,5%)	NS

FOLFOX: leucovorina cálcica (ácido folínico), fluorouracilo y oxaliplatino; FOLFIRI: leucovorina cálcica (ácido folínico), fluorouracilo y clorhidrato de irinotecán; CAPEOX: capecitabina y oxaliplatino; 5-FU: 5 fluoracilo; FAC: ciclofosfamida, adriamicina, 5-fluoracilo; AC: adriamicina y cisplatino; DDMVAC: metrotexate, vinblastina, doxorrubicina y cisplatino; R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona; R-GEMOX: rituximab, gemcitabina y oxaliplatino; MPV: melfalán, prednisona y bortezomib; VTD: bortezomib, talidomida y dexametasona; R: rituximab; NS: no significativo; ACOD: anticoagulante oral de acción directa; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

se reportaron 2 ETE (2.1%) vs. 7 ETE (8.2%) (ACOD vs. HBPM, p: 0.17) y 5 EHM (5.2%) vs. 9 EHM (10.6%) (ACOD vs. HBPM, p: 0.06). Los 5 EHM se presentaron en los pacientes anticoagulados con rivaroxabán y todos ellos fueron sangrados digestivos. La supervivencia libre de evento hemorrágico no fue significativa entre cohortes (ACOD vs. HBPM, p 0.09) (Fig. 1). La mortalidad es secundaria a ETE se presentó en el 4.7% de los pacientes con HBPM, no se evidenció mortalidad relacionada a ETE en la cohorte de ACOD.

Conclusiones: En nuestra cohorte los ETE y los EHM fueron mayores en los pacientes con FA y cáncer con TTA que recibieron HBPM. Los ACOD parecen ser una opción razonable en este escenario clínico. Se necesitan estudios adicionales sobre el manejo óptimo de los con FA y cáncer activo.

CO-177 Tratamiento con anticoagulantes orales directos en el déficit de antitrombina

Entrena Ureña L; Fernández Jiménez D; Lamarca Eraso L; Jurado Chacón M

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: Los antagonistas de la vitamina K (AVK) son la elección terapéutica para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en pacientes con trombofilia. En el de déficit de AT resulta de suma importancia evitar el uso de Heparina dada la refractariedad a la misma. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) ofrecen ventajas sobre los AVK, como una dosis predecible, menos interacciones con fármacos y alimentos,

y la no necesidad de monitorización, evitando la necesidad de asociar Heparina como ocurre con los AVK cuando el paciente está fuera de rango terapéutico. En los ensayos clínicos los ACOD fueron al menos tan efectivos como el tratamiento convencional en la prevención de trombosis, con una reducción general en el riesgo de hemorragia grave e intracraneal. Debido a la escasez de datos clínicos, su uso en trombofilia de alto riesgo sigue siendo controvertido.

Métodos: Analizamos retrospectivamente 9 pacientes, 4 de ellos mujeres, en tratamiento con ACOD y déficit de AT. La mediana de edad es de 42 años (14-59). En el estudio genético encontramos 2 AT Glasgow, 1 AT Granada, 2 Budapest una de ellas en homocigosis, 1 Tomaya y 3 sin estudio genético. La causa de anticoagulación era por AP de trombosis: en la arteria radial al nacimiento, isquemia arterial periférica, trombosis femoral y de cava inferior, 5 trombosis venosas profundas (TVP), dos de ellas asociadas a tromboembolismo pulmonar (TEP) y un TEP aislado. Previamente todos recibían AVK con una mediana de seguimiento de 12 meses (1-192). El cambio a ACOD se realizó por mal control de INR (7) y efectos adversos (1 hemorragia digestiva alta y alergia).

Resultados: 5 pacientes siguieron tratamiento con rivaroxaban 20 mg/24 horas y 4 pacientes con dabigatran 150 mg/12 horas. Con una mediana de seguimiento de 5 meses (0,5-49) la tolerancia al ACOD fue buena sin aparición de efectos adversos. La adherencia al tratamiento fue adecuada y no se registraron eventos trombóticos ni hemorrágicos en ninguno de los 9 pacientes. No se observaron diferencias entre los dos ACOD.

Conclusiones: Nuestra experiencia proporciona evidencia en vida real de que el tratamiento ACOD resulta eficaz y bien tolerado en pacientes con trombofilia de alto riesgo, como el déficit

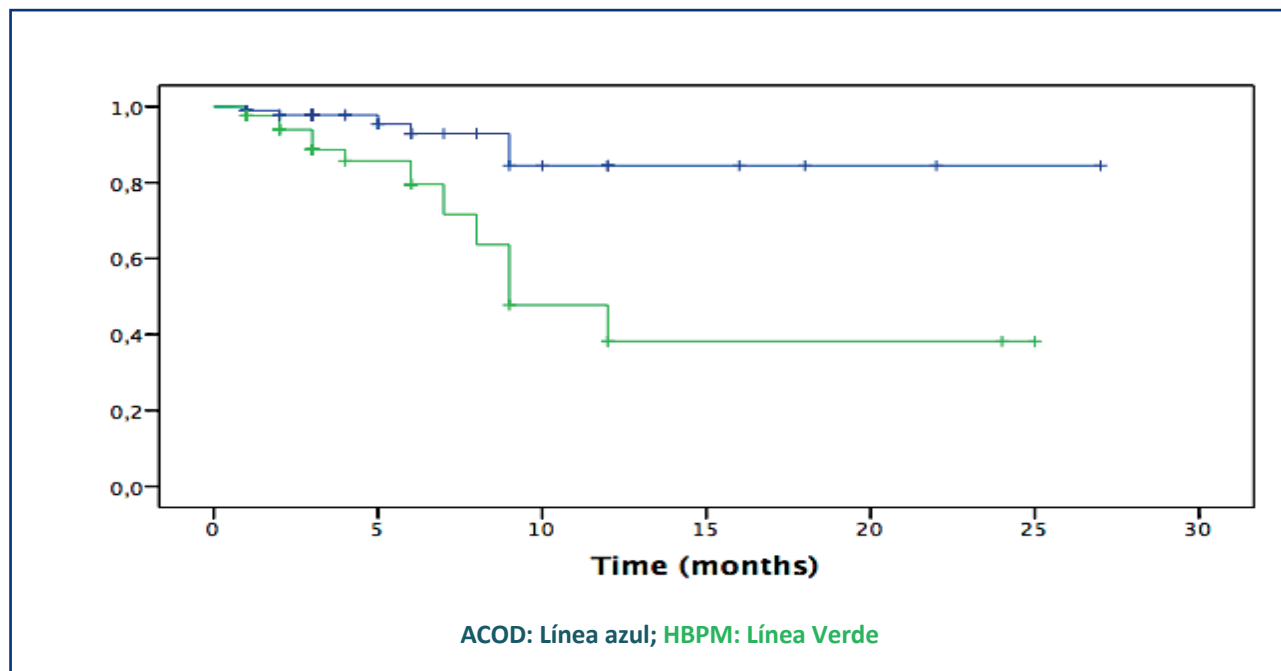


Figura 1. Supervivencia libre de evento hemorrágico.

de AT, y antecedentes de episodios trombóticos arteriales y venosos. El perfil de eficacia, sin necesidad de monitorización, restricciones dietéticas ni farmacológicas y la no necesidad de terapia puente, ofrecen una alternativa eficaz y segura a pacientes con déficit de AT con efectos adversos y mal control previo con AVK.

CO-178 Análisis del coste de la no implementación de las guías de profilaxis antitrombótica en el periprocedimiento invasivo programado

Cuevas MV¹; Martínez-Sancho I²; Arribas J³; García-Díaz C¹; Cuevas B¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. ²Centro de Salud Gamonal Antigua. Burgos. ³Servicio de Gestión. Hospital Universitario de Burgos. Burgos

Introducción: El American College of Chest Physicians (ACCP 2012) considera a los pacientes con Fibrilación auricular (FA) y CHADS₂ score 0 a 2 de bajo riesgo de presentar un tromboembolismo cuando se retira la anticoagulación oral ante un procedimiento invasivo programado, no requiriendo terapia puente. Analizamos las complicaciones hemorrágicas presentadas tras la retirada del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol previo a un procedimiento invasivo programado en pacientes con FA de bajo riesgo a lo largo de un año; se hizo una valoración del seguimiento de las recomendaciones ACCP con respecto al uso de terapia puente y del coste derivado de esta actuación.

Métodos: Estudio retrospectivo cuyos datos se obtuvieron del programa de anticoagulación oral y la historia clínica electrónica. Se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, tipo de procedimiento invasivo y uso o no de terapia puente con heparina de bajo peso molecular (HBPM) así como, las complicaciones hemorrágicas en los 30 días posteriores a la retirada del acenocumarol. Se hizo una valoración del coste derivado del uso de la HBPM y de las complicaciones hemorrágicas.

Resultados: 161 pacientes precisaron la retirada del acenocumarol: 97 (60%) hombres y 64 (40%) mujeres con una edad media de 76,11 años (\pm 8,45). El procedimiento invasivo que motivó la retirada fue: intervención quirúrgica menor: 58 (36%), colonoscopia: 61 (38%), gastroscopia: 11 (7%), biopsia de mama: 4 (2.5%), biopsia de próstata: 4 (2.5%), infiltración: 5 (3%) y otros procedimientos: 18 (11%). Se constató la realización de terapia puente con HBPM (enoxaparina 40 mg/día) en todos los casos: 3 días antes del procedimiento y 3 días después (6 dosis subcutáneas). Se utilizaron 966 dosis en total de enoxaparina con un coste por unidad de 4,5 euros, lo que supuso un gasto total de 4.347 euros. No hubo complicaciones en 156 casos (97%); en 5 casos se produjeron complicaciones hemorrágicas: 1 caso con hemorragia mayor que requirió 6 días de ingreso y transfusión y, 4 hemorragias menores (2 pacientes fueron atendidos en Urgencias y 2 requirieron ingreso durante 3 y 2 días). El coste de la atención en el servicio de Urgencias fue de 237,36 euros (118,68 por consulta); y el coste generado por los ingresos fue de 6.860,81 (coste/día de la estancia: 623,71 euros/día por 11 días). El coste total por la aplicación incorrecta de las recomendaciones fue de 11.445,17 euros/año.

Conclusiones: Se pautó terapia puente en todos los pacientes con FA y bajo riesgo; se objetivaron 5 complicaciones hemorrágicas: 1 mayor y 4 menores. El coste total derivado del no seguimiento de las recomendaciones fue de 11.445,17 euros durante un año.

Financiación: este estudio ha sido financiado por la Fundación Burgos por la Investigación de la Salud.

CO-179 Anticoagulantes orales de acción directa. ¿Se prescriben las dosis bajas correctamente?

Tejada Chaves C; Martí de Talavera J; Risco Galves I; Lorente Alegre P; Mas Ochoa C; Valero Núñez M¹; García Navarro I; Benet Campos C; Herrera de Pablo E; López Martínez A; Carrera Merino M; Cáceres Sansaloni A; López Chulia F

Hospital Arnau de Vilanova. Lleida

Introducción: La prescripción de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) ha aumentado en los últimos años, especialmente para la indicación de fibrilación auricular. Los cuatro fármacos disponibles (dabigatran, apixaban, rivaroxaban y edoxabán) tienen definidos los criterios de dosificación y ajuste de dosis en sus fichas técnicas. Publicaciones de tratamiento en tiempo real muestran cifras de pacientes anticoagulados con dosis bajas casi siempre superiores a las que presentan los ensayos pivotaes de cada fármaco (entre 7% y 42% según estudios vs. 2.3% en ARISTOTLE, 10.3% en ROCKET-AF). Una inapropiada dosificación de estos fármacos se relaciona con un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas, por ello resulta importante confirmar que la dosis administrada sea la adecuada en cada caso.

Objetivos: Analizar la dosis con que se inicia el tratamiento con ACOD en los pacientes de nuestra área y los motivos por los que se pautan dosis reducidas, con el ánimo de identificar situaciones susceptibles de mejora.

Métodos: Analizamos el registro de pacientes anticoagulados con ACOD en nuestra área de salud, con especial atención a la dosificación con la que inician el tratamiento y con la que posteriormente son remitidos a nuestra consulta para seguimiento.

Resultados: Analizamos un total de 897 pacientes, que iniciaron el tratamiento anticoagulante con ACOD entre enero de 2013 y abril de 2019, de los cuales un 39.2% tenían prescrita dosis reducida. La edad media fue 79 años (rango 16-99), las principales características de los mismos se resumen en la [tabla I](#). En la [figura 1](#) se observa que apixaban se empleó con dosis re-

Tabla I. Características de los pacientes

	Dosis plenas	Dosis reducidas
N.º pacientes (%)	545 (60,7)	352 (39,2)
Sexo (H/M)	301/244	225/127
Edad media (rango)	74 (16-96)	84 (58-99)
Filtrado glomerular (ml/min) (rango)	80 (30-100)	53 (17-90)

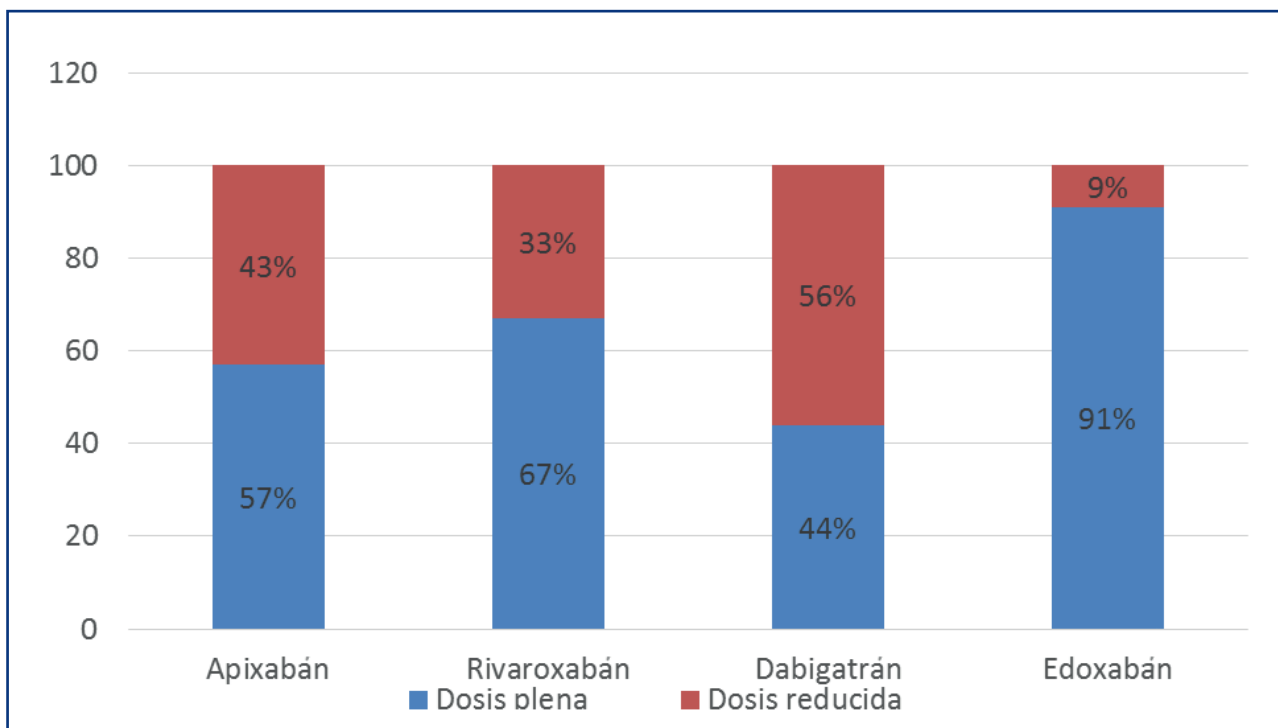


Figura 1. Distribución de dosis por fármaco.

ducidas en un 43% de pacientes, rivaroxabán en un 33% y dabigatrán en un 56%, la (n = 7) de edoxabán ofrece un resultado poco valorable. La distribución de las dosis bajas de ACOD entre los 4 fármacos se detalla en la figura 2, se observa que el 45% de las dosis bajas correspondieron a pacientes tratados con apixabán, 31% dabigatrán, 22% rivaroxabán y un 2% edoxabán. La figura 3 muestra los tres principales supuestos por los que se prescribieron de inicio las dosis reducidas:

- Ajustado a ficha técnica: para apixabán, rivaroxabán, edoxabán y dabigatrán el uso de dosis bajas se realizó en un 67%, 67%, 80% y 84% respectivamente.
- Complicaciones hemorrágicas: para apixabán, rivaroxabán y dabigatrán el uso de dosis bajas se realizó en un 18%, 12% y 10% respectivamente.
- Sin motivo aparente: un 15% de pacientes con apixabán, 21% con rivaroxabán y 10% con dabigatrán utilizaban las dosis bajas sin un criterio de ajuste definido.

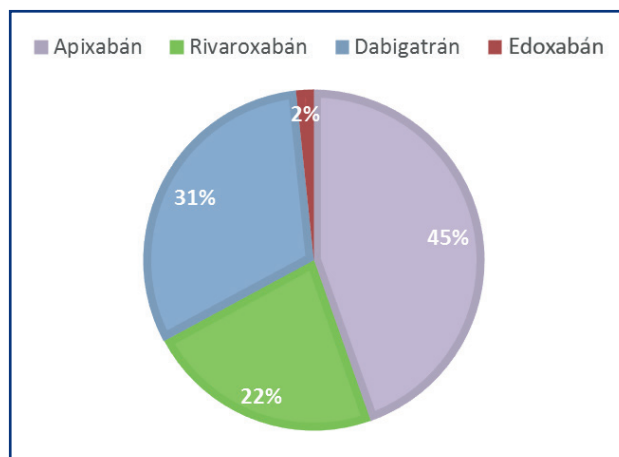


Figura 2. Distribución de dosis bajas por ACOD.

Conclusiones:

1. A pesar del progresivo conocimiento de estos fármacos y la experiencia de uso, aún existe un número significativo de pacientes en los que se inicia el tratamiento con dosis reducidas sin motivo aparente, resulta por tanto relevante realizar una adecuada formación para los potenciales prescriptores implicados en el tratamiento de estos pacientes con el fin de minimizar errores.
2. El ajuste a dosis bajas por complicaciones hemorrágicas también es significativo en número y no siempre debería obligar a mantener esa dosis de forma indefinida.

3. Se confirma que las dosis reducidas predominan en pacientes de mayor edad y con cierto grado de insuficiencia renal, lo que resulta razonable, no obstante, incluso en este subgrupo detectamos pacientes infradosificados.
4. Todo lo anterior evidencia la necesidad de realizar un seguimiento periódico de estos pacientes en consultas monográficas para optimizar la dosificación del tratamiento anticoagulante que reciben.

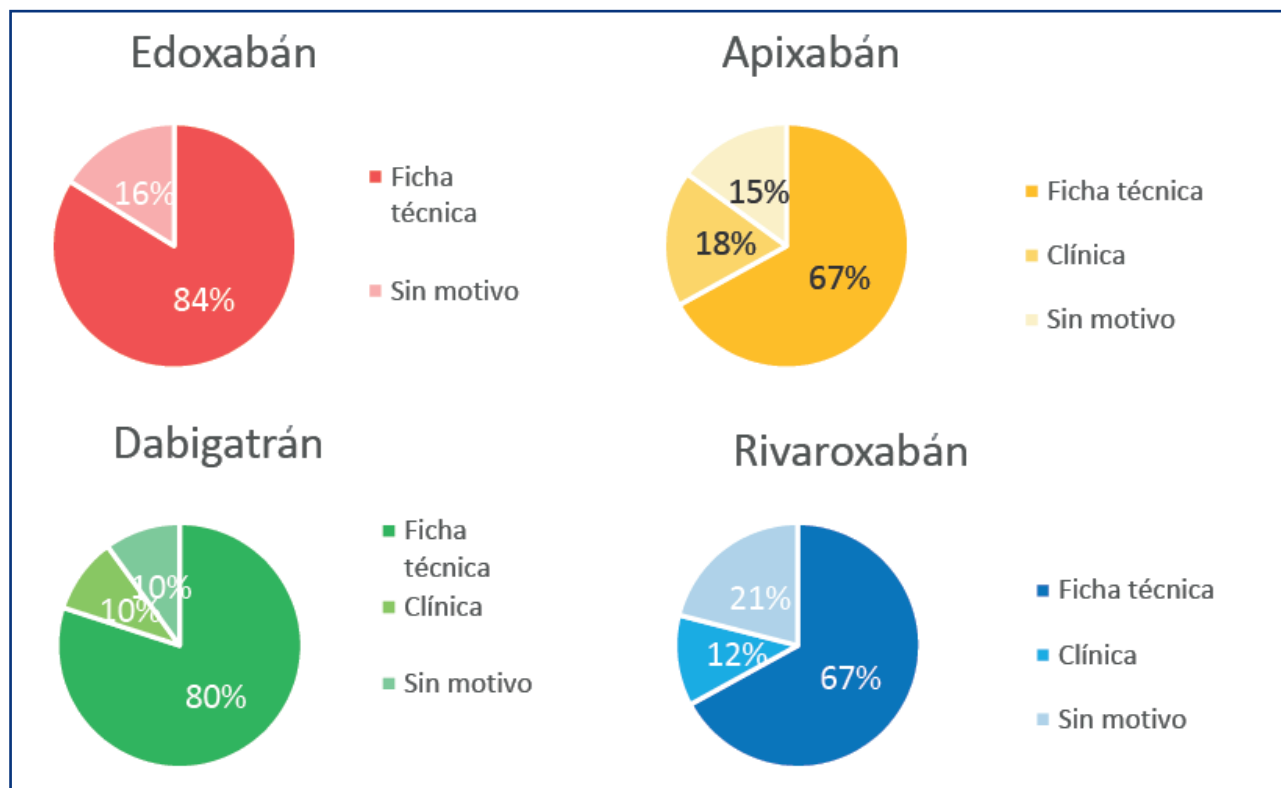


Figura 3. Causas de prescripción de dosis reducidas.

Trombosis

CO-180 Niveles aumentados de DNA libre circulante y de actividad DNasa 1 en plasma se asocian con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso

Oto J¹; Solmoirago MJ¹; Fernández-Pardo A¹; Plana E²; Hervás D³; Herranz R¹; Enrique T¹; Yelo M¹; Ferrando F⁴; Cid AR⁴; Bonanad S⁴; Navarro S¹; España F¹; Medina P¹

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ³Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ⁴Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: El DNA libre circulante (cfDNA) en plasma, procedente de muerte celular o de *neutrophil extracellular traps (NETs)*, está aumentado en plasma de pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) y aumenta el riesgo de TEV.

Objetivo: Comparar la concentración de cfDNA y la actividad de su principal inhibidor, la DNasa 1, en plasma de pacientes con TEV.

Métodos: Cuantificamos el nivel de cfDNA en plasma citratado de 107 pacientes con TEV (plasma recogido entre 6-24 meses después del evento trombótico) y 53 individuos sanos con PicoGreen (Life Technologies). Optimizamos la cuantificación de la actividad DNasa 1 en plasma citratado con el DNase I Assay Kit (Abcam), y la cuantificamos en pacientes y controles. El análisis estadístico lo realizamos con R (v3.5.0).

Resultados: En pacientes con TEV los niveles de cfDNA (1771,15 ± 223,81 ng/ml) estaban ligeramente más elevados que en controles (1724,69 ± 226,55 ng/ml) (p = 0,15). La actividad DNasa 1 en el plasma de los pacientes con TEV (6,17 ± 1,61 μU/ml) fue significativamente mayor que en el plasma de los controles (5,5 ± 1,25 μU/ml) (p < 0,001). En un modelo de regresión logística bayesiano observamos una elevada interacción entre los niveles de cfDNA y DNasa 1 en plasma (OR = 1,32, IC 95% [0,96, 1,97]), observando un efecto multiplicativo del riesgo de TEV con el aumento simultáneo de cfDNA y DNasa 1 en plasma. Por ello, distribuimos a los pacientes y controles en tertiles según los niveles de actividad DNasa 1 y calculamos el riesgo de TEV según la concentración de cfDNA en plasma (Fig. 1). Así, observamos que el riesgo de TEV en los individuos con el tercil más bajo de DNasa 1 (4,42 μU/ml) oscila entre el 50% y el 62%, que el riesgo de TEV en los individuos con el tercil intermedio de DNasa 1 (5,95 μU/ml) oscila entre el 65% y el 75%, mientras que el riesgo de TEV de los individuos con el tercil más alto de DNasa 1 (7,48 μU/ml) oscila entre el 76% y el 95%.

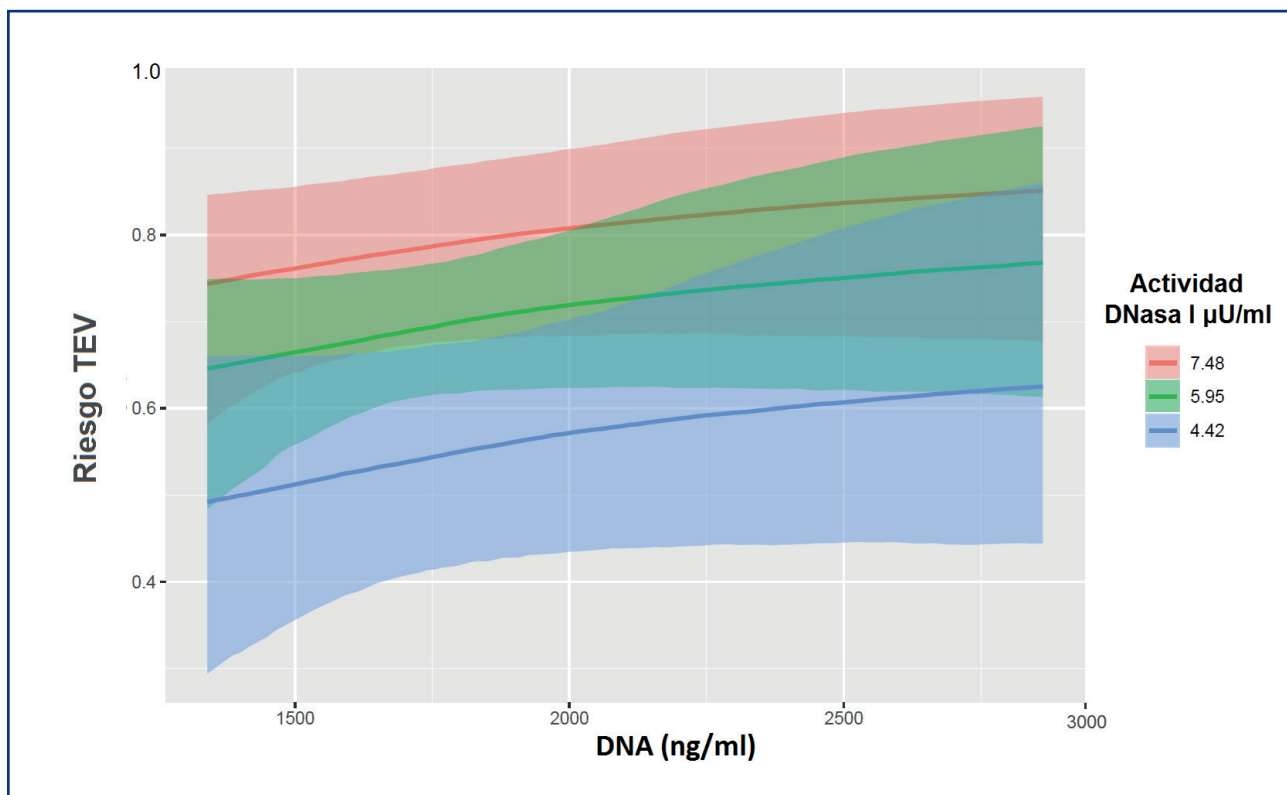


Figura 1.

Conclusiones: Los niveles aumentados de DNA y DNasa I en plasma se asocian con un aumento significativo del riesgo de TEV de manera multiplicativa. Así, los individuos con niveles más altos de ambos factores son los que presentan más riesgo de TEV. Puesto que no parece plausible que un nivel aumentado de DNasa I sea realmente un factor de riesgo de TEV, es posible que una mayor actividad de DNasa I sea un mecanismo de protección del organismo ante la presencia de concentraciones elevadas de cfDNA, ya que estas sí suponen un factor de riesgo de TEV.

Financiación: ISCIII-FEDER (PI14/00079, PI14/00512, FI14/00269, CPII15/00002, PI17/00495), Generalitat Valenciana (ACIF/2017/138) y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

CO-181 Variante "oculta" de antitrombina detectada mediante secuenciación del genoma completo que modula la eficacia de la N-glicosilación. Implicaciones clínicas y básicas

De la Morena-Barrio ME¹; Fautrad P²; Miñano A¹; de la Morena-Barrio B¹; Bravo-Pérez C¹; Padilla J¹; Morange P¹; Vicente V¹; Corral J¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia, España. ²Laboratory of Haematology. La Timone Hospital. C2VN, AixMarseilleUniv, INSERM, INRA, C2VN, CRB Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, HemoVasc (CRB AP-HM HemoVasc). Marseille, Francia

Introducción: La trombosis venosa (TV) es una enfermedad compleja en la que las alteraciones genéticas juegan un papel relevante, pero son difíciles de identificar, especialmente si no disponemos de fenotipos intermediarios que sirvan de referente. La N-glicosilación es una modificación post-traducciona que incorpora una cadena glucídica a secuencias N-X-S/T y que es importante para el plegamiento, secreción, función y vida media de N-glicoproteínas. La antitrombina (AT), el principal anticoagulante endógeno, presenta 4 sitios de N-glicosilación. Uno de ellos, N167, tiene una baja eficacia de N-glicosilación y es responsable de la glicofoma beta. La implicación de la glicosilación en trombosis se sustenta en los datos clínicos de pacientes con trastornos congénitos de glicosilación, un defecto recesivo que causa deficiencia de antitrombina. Sin embargo, hasta la fecha no se ha descrito ningún defecto de glicosilación específico de ninguna proteína asociado con trombosis.

Objetivo: Identificar la alteración molecular responsable de una familia con clínica trombótica grave, negativa para todas las trombofilias clásicas.

Métodos: Estudiamos la generación de trombina en la familia. Secuenciamos el genoma completo (WGS) (Illumina) en familiares sintomáticos. Evaluamos la expresión de AT recombinante en células HEK-EBNA. La actividad anticoagulante (anti-FXa y anti-FIIa) y las características electroforéticas de la AT plasmática o recombinante se analizaron empleando métodos cromogénicos y westernblot. Se purificó la AT recombinante por cromatografía FLPC.

Resultados: Varón de 44a que presentó trombosis portal idiopática. Tiene dos hijos con TV temprana. Todas las trombofilias clásicas fueron negativas, pero los tres familiares sintomáticos presentaron mayor potencial de generación de trombina. Ante la clara sospecha de trombofilia se realizó un WGS que identificó en los tres casos una variante heterocigota no descrita p.E227K en *SERPINC1*, el gen que codifica AT. La actividad funcional

y los niveles antigénicos de AT fueron normales en diferentes muestras, excepto en dos portadores que mostraron niveles bajos tras el evento trombótico, estando bajo tratamiento con heparina. Sin embargo, incubaciones largas del plasma con heparina y trombina o FXa mostraron una reducida capacidad anticoagulante. El análisis por western blot identificó una variante de AT en portadores (Fig. 1). La expresión recombinante de la variante demostró: a) secreción normal pero con reducida capacidad anticoagulante anti-FXa y anti-FIIa en la proteína purificada; y b) pérdida de eficacia de N-glicosilación en N224. La presencia de lisinas en el entorno de esta posición de glicosilación y de N167 (Fig. 2) planteó la posibilidad de que este residuo electropositivo pudiera reducir la eficacia de glicosilación. Esta hipótesis se comprobó mediante mutagénesis dirigida introduciendo o eliminando lisinas adyacentes a las secuencias consenso de las posiciones N167, N224 y N187. Los resultados confirmaron que la presencia de lisinas en posiciones +1, +3, +4, -2 y -4 disminuyen la eficacia de N-glicosilación (Fig. 2).

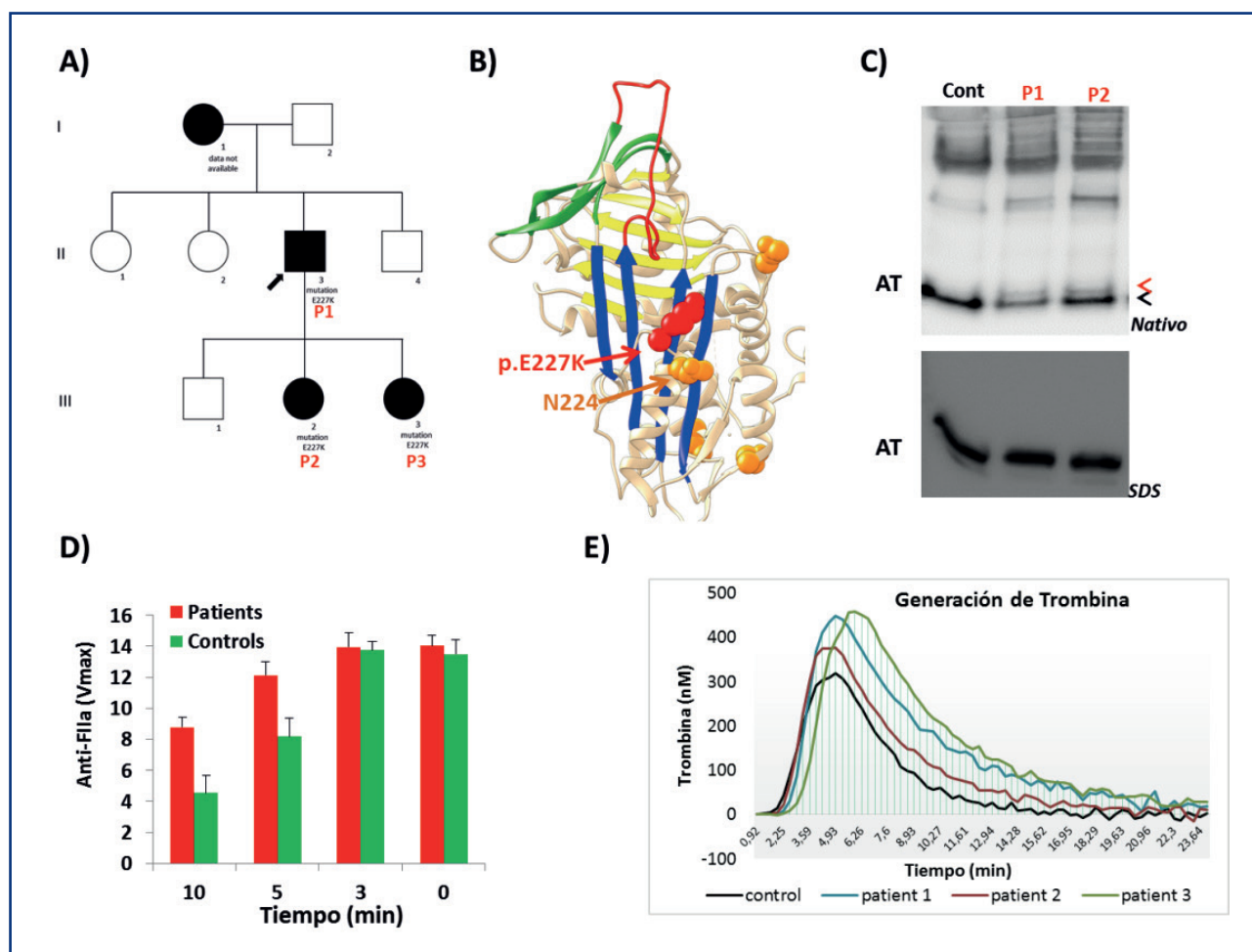


Figura 1. Estudio de la AT plasmática en la familia con TV y p.E227K. A. Pedigrí de la familia indicando el propositus (flecha), los afectados y los portadores de la variante. B. Estructura de la AT donde se señalan los residuos K227 y N224. C. Western blot de la AT plasmática de dos portadores de la variante. Se señala en rojo la AT variante que se observa en gel nativo. D. Actividad anti-FIIa en pacientes portadores de la variante y controles a distintos tiempos de incubación del plasma con la proteasa diana. E. Generación de trombina en tres portadores con respecto a un control sano.

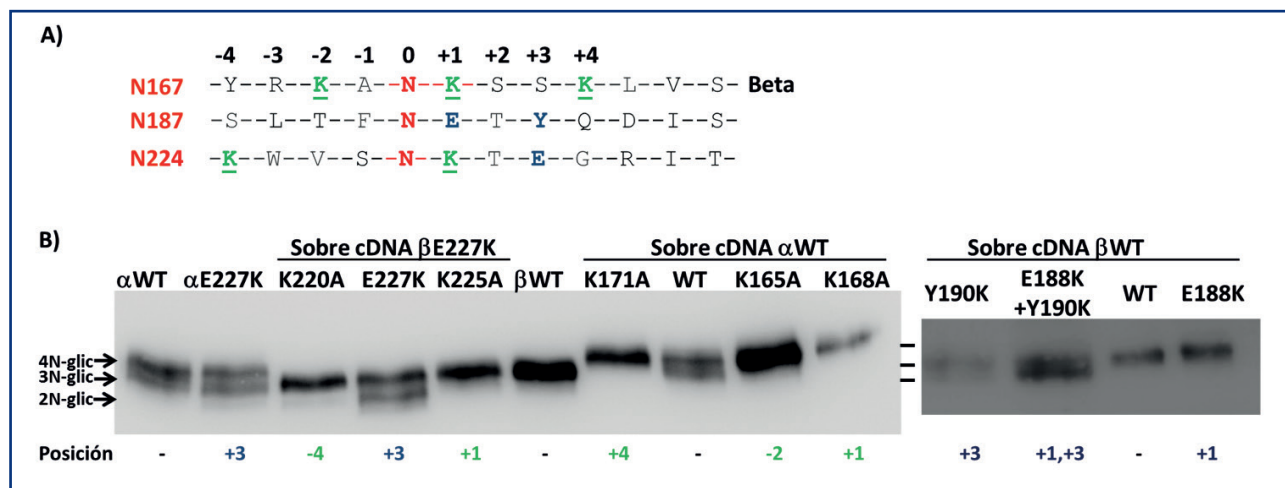


Figura 2. Estudio del efecto del residuo Lisina (K) sobre la eficacia de la N-glicosilación. A. Secuencia aminoácida de tres sitios de N-glicosilación de antitrombina, dos que contienen K (167 y 224) y uno que no contiene K (187). La secuencia consenso de N-glicosilación se numera en referencia al residuo Asn (N) donde se produce la N-glicosilación (posición 0). En verde las K naturales que se mutarán a alanina (A), y en azul los residuos silvestres que se mutarán a K (entre ellos el identificado en el propositus y sus hijos, E227K). B. Western blot de los sobrenadantes de las células transfectadas con los diferentes plásmidos de expresión. Se indican las glicofomas de 4, 3 y 2 N-glicanos y la posición con respecto a la secuencia de N-glicosilación donde se ha eliminado (verde) o incorporado (azul) un residuoK. Estos experimentos se realizaron en dos cDNA diferentes de SERPINC1; silvestre, que produce las dos glicofomas de AT, α y β por la ineficiente glicosilación de N167; y cDNA β , con mutación S169A que solo produce la glicofoma β .

Conclusión: Este estudio identifica una nueva variante de *SERPINC1* “oculta” por métodos funcionales que reduce la capacidad anticoagulante de AT afectando la eficacia de la glicosilación en N224. Se trata de la primera evidencia del riesgo trombótico asociado con un defecto de glicosilación específico de AT y demuestra por primera vez el papel modulador de la glicosilación de los residuos lisinas cercanas a las secuencias de N-glicosilación.

Financiación: PI18/00598 (ISCIII&FEDER); y 19873/GERM/15 (Fundación Séneca).

CO-182 Trombosis relacionada con catéter en pacientes con leucemia aguda: análisis retrospectivo de las complicaciones de catéteres centrales de inserción periférica frente a inserción central en un único centro

Sánchez-Salinas MA¹; Montón-Bueno J¹; Ortiz A¹; Calabuig M¹; Pérez A¹; de Moya JR²; Tormo M¹; Benzaquen A¹; Hernani R¹; Hernández-Boluda JC¹; Solano C¹; Martí E¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. INCLIVA. Valencia.

²Universitat de Valencia. Valencia

Introducción: Los catéteres venosos centrales son de amplio uso en los pacientes onco-hematológicos ya que facilitan el tratamiento con quimioterapia y las medidas de soporte. La incidencia de trombosis relacionada con catéter (TRC) varía según el tipo de catéter, siendo mayor en catéteres de inserción periférica (PICC) que en los catéteres de inserción central (CICC), aunque la inci-

dencia de estas complicaciones en neoplasias hematológicas no está bien definida. El objetivo primario de este estudio es comparar la prevalencia e incidencia de TRC en pacientes con leucemia aguda (LA) con PICC o CICC. Como objetivos secundarios se comparó la prevalencia e incidencia de otras complicaciones.

Métodos: Entre enero-2010 y diciembre-2017 se seleccionaron de manera retrospectiva pacientes con LA y síndrome mielodisplásico de alto riesgo, mayores de 18 años, candidatos a quimioterapia intensiva y a los que se les colocó al menos un PICC o un CICC. En el análisis estadístico para realizar la asociación entre variables se usó el test de chi-cuadrado o el exacto de Fisher para variables categóricas y el test de Wilcoxon-Mann-Whitney para variables continuas. Se estimaron los subHazard ratio para diferentes variables sobre el riesgo de TRC, utilizando el modelo de regresión de riesgo competitivo de Fine y Gray.

Resultados: Se revisaron los registros de 265 pacientes con nuevo diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloblástica aguda (LMA), promielocítica (LPA) y SMD de alto riesgo en nuestro centro en las fechas indicadas. Se excluyeron 105 pacientes que no cumplían los criterios de inclusión. Las características basales están resumidas en la tabla I. Ciento sesenta pacientes recibieron al menos un PICC o un CICC. La mediana de inserciones por paciente fue de 2 (rango 1-8). Se registraron 430 inserciones, con TRC en 26 (9,6%) PICCs y 5 (3,2%) CICC ($p < 0.01$). El 53,8% (14/26) y el 80% (4/5) de las trombosis se produjeron en el primer mes de la inserción para PICC y CICC respectivamente. La tasa de incidencia por 1000 catéter día fue de 1,51 para PICC y 0,68 para CICC. La incidencia de complicaciones infecciosas y mecánicas se muestra en la tabla II. En el análisis multivariante se analizó la influencia de diferentes variables en la aparición de trombosis: tipo de catéter, enfermedad de base

Características	PICC n (%) (n = 102)	CICC n (%) (n = 58)	p
Diagnóstico LMA	66 (64,7)	39	0,78
LLA	22 (21,6)	10	0,78
LPA	10 (9,8%)	5	0,78
Otros	4 (3,9%)	4	0,78
Edad (años)* (rango IQ)	58 (48-64)	51,5 (42-64)	0,24
Sexo, varón	56 (54,9)	(55,2)	0,97
Fumador	30 (29,4)	(24,1)	0,47
Diabetes	14 (13,7)	(8,6)	0,34
Hipertensión	28 (27,5)	(24,1)	0,65
IMC ^a (rango IQ)	22,5 (22,6-28,6)	26,1 (22,8-29,8)	0,79
Función rena ^{††} (rango IQ)	93,5 (77-103)	96 (85-108)	0,23
Otros Cáncer	5 (4,9)	3 (2,9)	0,49
ETV previa	1 (1)	1 (1,7)	0,68

ETV: enfermedad tromboembólica; IMC: índice de masa corporal; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LPA: leucemia promielocítica aguda. *Mediana (rango IQ). ^{††}Función renal según CKD-EPI en mediana.

Complicación	PICC n = 272	%	CVC n = 158	%	p
TRC	26	9,6	5	3,2	0,013
TRC concurrente*	6	2,2	5	3,2	0,54
BRC	9	3,3	13	8,2	0,026
Bactermia por todas las causas	28	10,3	29	18,4	0,017
Complicaciones mecánicas [†]	31	11,4	9	5,7	0,05

TRC: trombosis relacionada con catéter; BRC: bacteremia relacionada con catéter. *Otras enfermedades tromboembólicas venosa no relacionada con el catéter. [†]Las más prevalentes: salida accidental, oclusión.

(LLA, LMA, SMD y LPA), edad (≤ 55 o > 55), sexo, IMC (≤ 30 o > 30), fumador, DM e HTA. Ninguno de estos factores parece influir significativamente en la aparición de TRC.

Conclusiones: Nuestros resultados confirman la mayor presencia de TRC en pacientes portadores de PICC. Aunque la incidencia de trombosis relacionada con PICC en nuestra población es algo superior que en otros estudios, es similar a la indicada en población onco-hematológica. Aunque se trata de un estudio

retrospectivo, se ha realizado sobre una población homogénea y es el primer estudio diseñado específicamente con este objetivo en nuestro país. Aunque la incidencia de trombosis en portadores de PICC es mayor, la menor incidencia de complicaciones infecciosas con estos dispositivos y la facilidad de inserción son sus fortalezas. Estudios prospectivos con mayor número de pacientes podrán ayudarnos a definir mejor el perfil de pacientes de mayor riesgo.

CO-183 Identificación de variantes genéticas asociadas al DNA libre en plasma como fenotipo intermediario de la enfermedad tromboembólica venosa en el proyecto GAIT-2

Martín-Fernández L¹; García-Martínez I²; Martínez-Pérez A³; López S³; Corrales I²; Souto JC⁴; Vidal F⁵; Soria JM⁶

¹Fundación Española de Trombosis y Hemostasia. Madrid. Unitat de Genòmica de Malalties Complexes. Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB-Sant Pau). Barcelona. Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Medicina Transfusional. Institut de Recerca Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. ²Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Medicina Transfusional. Institut de Recerca Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. ³Unitat de Genòmica de Malalties Complexes. Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB-Sant Pau). Barcelona. ⁴Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau. Barcelona. ⁵Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Medicina Transfusional. Institut de Recerca Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Barcelona

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (VTE) presenta una heredabilidad del 60%, aunque se desconocen gran parte de los factores genéticos de riesgo. El estudio genético de sistemas y procesos implicados en esta enfermedad podría contribuir a esclarecer la heredabilidad oculta. En este sentido, se ha profundizado recientemente en la relación entre la inmunidad innata y la coagulación, interacción en la que está implicada la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), formadas por DNA, histonas y otras proteínas procedentes de neutrófilos. En esta línea, en el Proyecto GAIT-2 (*Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia 2*) se determinó el DNA libre en plasma (cfDNA) como marcador de las NETs y se utilizó como potencial fenotipo intermediario de la VTE. Además, a partir de resultados de un GWAS en relación con los niveles de cfDNA, se identificó un gen candidato de interés con potencial implicación en la trombosis. En el presente estudio se pretende caracterizar en la región candidata la variación genética implicada en la variabilidad de cfDNA y su asociación con la VTE.

Métodos: En el Proyecto GAIT-2 se reclutaron 935 individuos de 35 familias con trombofilia. De este proyecto, se seleccionaron 80 individuos no relacionados genéticamente entre sí con niveles extremos de cfDNA. En estos, se amplificó el gen candidato (identificado mediante GWAS) completo y su promotor (8.816 pb) utilizando PCRs largas y se secuenció mediante *Next Generation Sequencing* (NGS) con el sistema MiSeq (Illumina). La identificación y clasificación de variantes genéticas se realizó utilizando los programas *CLC Genomics Workbench* (Qiagen) y *VariantStudio* (Illumina). Por otra parte, se cuantificó la variación en el número de copias (CNV) del gen candidato mediante PCR cuantitativa con sondas TaqMan y los resultados se analizaron con el programa *CopyCaller* (Thermo Fisher Scientific). Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete *extremesampling* en entorno R y la corrección por comparaciones múltiples mediante descomposición espectral.

Resultados: El gen candidato se secuenció con una cobertura media por individuo >1.000X (>30X en el 99,99% de las posiciones). Se identificaron un total de 105 variantes genéticas bialélicas distintas, de las cuales 46 eran comunes (MAF > 5%)

en la población estudiada. Un total de 33 de estas variantes se asociaron significativamente con la variación de los niveles de cfDNA, siendo el mejor valor de $p = 2,95e-05$. De estas, 17 variantes permanecieron asociadas tras la corrección por comparaciones múltiples ($p < 0,00338$). Por otra parte, se cuantificó la CNV, con niveles de confianza > 99%. De 80 individuos, el 70% presentó 2 copias, el 13,75% de 3 a 5 copias y el 16,25% presentó 6 o más copias. La CNV también se asoció significativamente ($p = 0,003$) con los niveles de cfDNA.

Conclusiones: La secuenciación mediante NGS y la cuantificación de la CNV ha permitido identificar variantes genéticas puntuales y estructurales relacionadas por primera vez con la variación de los niveles de cfDNA como marcador de las NETs y fenotipo intermediario de la VTE. Estos resultados serán validados en una cohorte independiente de casos con VTE y controles (RETROVE) y se valorará su potencial implicación en el riesgo de trombosis. Especialmente, la CNV de este gen relacionado con los niveles de cfDNA podría representar un nuevo mecanismo implicado en la patología de estudio y un marcador de riesgo trombotico no descrito previamente y, por tanto, tener repercusiones a nivel pronóstico, diagnóstico y terapéutico.

Financiación: LMF beneficiaria del Premio para Formación en Hemostasia y Trombosis (Becario FETH-SETH 2017).

CO-184 Estudio del secretoma y de la influencia de la histona H3 en la hipercoagulabilidad *in vitro* de células de adenocarcinoma de colon

García-Hernández A; Luengo-Gil G; Espín S; Ortega-Sabater C; Peñas-Martínez J; Ródenas MC; Vicente V; Carmona-Bayonas A; Martínez-Martínez I

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

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) tiene una incidencia acumulada alrededor del 20% en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) avanzado, asociándose con peor pronóstico. Los mecanismos fisiopatogénicos de la ETV en CCR, y el vínculo con la biología tumoral no se ha dilucidado, no existiendo biomarcadores coste-efectivos para predecir riesgo trombotico. El objetivo ha sido explorar la hipercoagulabilidad inducida por líneas celulares de cáncer colorrectal en función de su secretoma.

Métodos: Para explorar la hipercoagulabilidad asociada a secretomas celulares, se empleó la línea celular Caco-2 de adenocarcinoma de colon, usando las células 293T como control negativo. El criterio para la selección de candidatos fue dirigido por hipótesis previa (moléculas implicadas previamente en trombogénesis), y tras test de coagulación sucesivos con depleción secuencial de componentes celulares. Se llevaron a cabo análisis proteómicos del secretoma en distintas condiciones: completo y deplecionado de vesículas extracelulares y de Histona H3. La depleción de vesículas extracelulares se realizó mediante ultracentrifugación y de Histona H3 mediante inmunoprecipitación.

Se realizaron ensayos de formación del coágulo en el plasma en presencia del secretoma (en proporción 1:5) y CaCl_2 (12.5 mM) y se registró la absorbancia a 350 nm durante 15 minutos. Como control negativo del ensayo se añadió plasma en la misma dilución y como control positivo se añadió además trombina (44.5 nM) y CaCl_2 (12.5 mM). El análisis estadístico se hizo con SPSS utilizando métodos no paramétricos.

Resultados: En las condiciones ensayadas, el secretoma de las células Caco-2 facilita la formación del coágulo, mientras que el de las células 293T no activa la coagulación (Fig. 1A). La depleción de vesículas extracelulares elimina completamente la capacidad procoagulante del secretoma de las células (Fig. 1B). El análisis proteómico del secretoma de células Caco-2 completo y deplecionado de vesículas extracelulares en comparación con el de células 293T, nos permitió hacer un filtrado manual de las potenciales proteínas que pueden contribuir a la hipercoagulabilidad del plasma. De las 16 proteínas candidatas tras el filtrado,

seleccionamos la Histona H3 y la deplecionamos del secretoma de células Caco-2. El ensayo de coagulación en presencia de secretoma deplecionado de Histona H3 mostró una reducción en la formación del coágulo del 57,8% evaluando el tiempo al que se obtiene la mitad de la absorbancia máxima, mientras que el secretoma sometido al mismo procedimiento con una IgG inespecífica mantenía por completo la capacidad procoagulante, mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.002$) (Fig. 1C).

Conclusiones: La histona H3, presente en el secretoma de células Caco-2, contribuye a la hipercoagulabilidad del plasma, y media en la capacidad procoagulante de sus vesículas extracelulares. Si estos resultados se validan "in vivo" podrían ser indicativos del potencial de la histona H3 como biomarcador predictivo de ETV en cáncer de colon, con potenciales aplicaciones como diana farmacológica en tromboprofilaxis.

Financiación: P117/00050 (ISCIH & FEDER), Precipita (Fe-CyT), Roche Farma S.A, CP18II/00019 (ISCIH & FEDER).

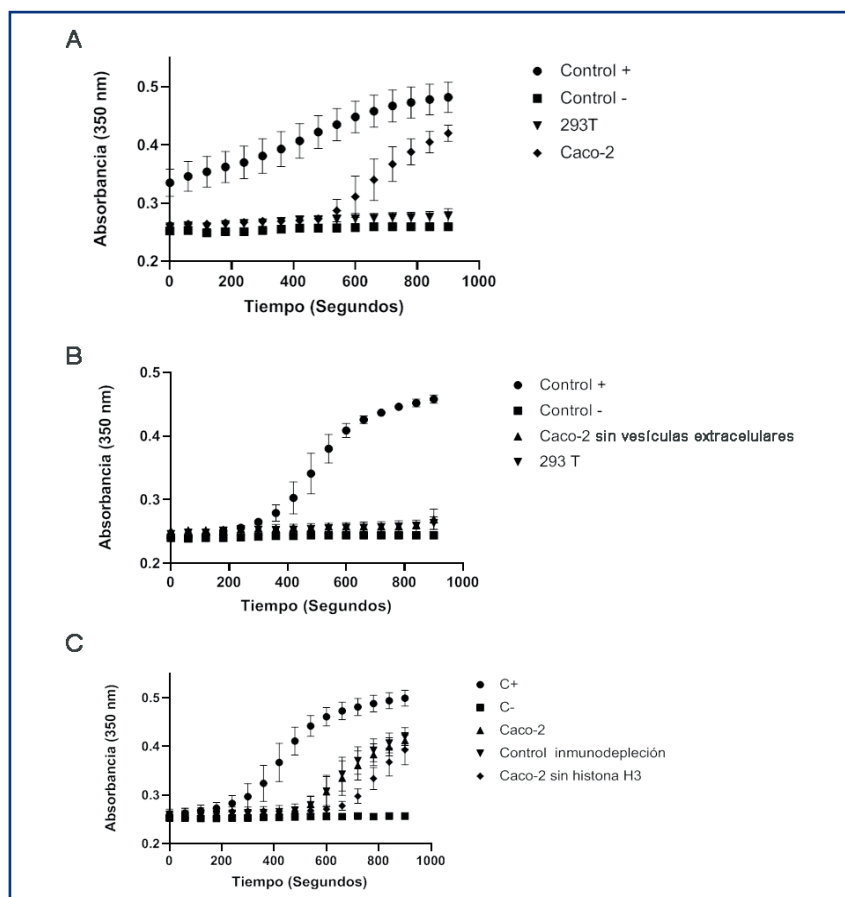


Figura 1. Ensayo de formación del coágulo. A. Efecto del secretoma de células Caco-2 sobre el plasma. B. Efecto del secretoma de células Caco-2 deplecionado de vesículas extracelulares sobre el plasma. C. Efecto del secretoma de células Caco-2 deplecionado de histona H3 sobre el plasma. Control +: adición de trombina 44,5 nM al plasma diluido 1:5 en suero salino; Control -: plasma diluido 1:5 en suero salino; Caco- 2: adición de secretoma de células Caco-2 al plasma diluido 1:5 en suero salino; Control inmunodepleción: adición de secretoma de células Caco-2 al plasma diluido 1:5 en suero salino tras inmunoprecipitación con una IgG inespecífica; Caco-2 sin histona H3: adición de secretoma de células Caco-2 al plasma diluido 1:5 tras la inmunodepleción de la histona H3. En todos los casos se adiciona 12.5 mM de CaCl_2 para iniciar la formación del coágulo.

CO-185 Los niveles de miR-146a condicionan el fenotipo de neutrófilos y su capacidad para formar trampas extracelulares de neutrófilos (NET)

Fernández-Pérez M¹; Hernández-Antolín R²; García-Barberá N¹; Arroyo A¹; Águila S¹; de los Reyes-García AM¹; Vicente V³; González-Conejero R⁴; Martínez C¹

¹Centro Regional de Hemodonación. Murcia. ²Universidad de Murcia. Murcia. ³Servicio de Hematología y Oncología Clínica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ⁴Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia

Introducción: Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa frente a patógenos por varios mecanismos entre los que se incluye la NETosis. Nuestro grupo mostró que la deficiencia de miR-146a, un modulador negativo de la respuesta inflamatoria, favorece la formación de NET tanto *in vitro* como *in vivo*. Así, pacientes con fibrilación auricular portadores de rs2431697-TT (genotipo que induce menores niveles de miR-146a) tienen más NET en plasma, lo cual se asocia con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Recientemente, se ha descrito que los neutrófilos muestran una diversidad fenotípica relevante acompañada de cambios funcionales. Por ello, investigamos si la mayor capacidad para formar NET de los neutrófilos deficientes en miR-146a puede estar asociada a un cambio fenotípico.

Métodos: Se extrajo sangre periférica (SP) de ratones silvestres (WT) y miR-146a^{-/-} en situación basal y tras 4 horas de la inyección intraperitoneal de LPS (1 mg/kg). Los marcadores Ly6G, CD11b, CD62L y CXCR4 se midieron en neutrófilos de SP por citometría de flujo usando un citómetro de flujo BD LSR Fortessa™ X-20 (Becton-Dickinson). Los ensayos de citometría se repitieron dos veces con una N de 6 ratones en cada grupo, obteniendo resultados similares. Los NET se midieron en plasma mediante ELISA que detecta de forma específica complejos DNA-Histona H3 citrulinada (DNA-H3cit).

Resultados: En los ratones WT, la exposición al LPS provocó un aumento en los niveles de CD11b (p = 0.028) y un descenso en los niveles de CD62L (p = 0.028), de acuerdo con lo descrito en la bibliografía para la activación de neutrófilos. Sin embargo, en ratones miR146a^{-/-} el LPS provocó un aumento en los niveles de CD11b (p = 0.028), pero no se observó el descenso esperable de CD62L por la activación. Cuando comparamos los niveles basales de estos marcadores en neutrófilos de ratones WT y miR146a^{-/-} pudimos comprobar que, aunque no había diferencias en los niveles de CD11b entre ellos, los ratones miR146a^{-/-} tenían menores niveles de CD62L (p = 0.002). Dado que niveles bajos de este marcador, junto con un aumento de CXCR4, se habían asociado con un fenotipo “senescente” de neutrófilos, estudiamos este receptor a nivel basal en neutrófilos de ratones con ambos genotipos, encontrando que los neutrófilos de ratones miR146a^{-/-} tenían niveles más elevados de CXCR4 que los WT (p = 0.005). Además, los ratones deficientes en miR-146a^{-/-} mostraron mayores niveles plasmáticos de H3cit-DNA que los WT tras la inyección de LPS.

Conclusiones: Este estudio preliminar sugiere que la deficiencia de miR-146a^{-/-} en neutrófilos murinos promueve un fenotipo que atenúa su capacidad de extravasación endotelial (disminución de CD62L) y favorece el retorno a la MO (aumento de CXCR4) para ser eliminados. Este fenotipo “senescente” podría explicar la mayor capacidad de los neutrófilos deficientes en miR-146a para formar NET. De confirmarse la asociación entre el genotipo rs2431697 y el fenotipo “senescente” descrito en neutrófilos humanos, podría tener un impacto en el manejo clínico de enfermos con distintas patologías cardiovasculares e inflamatorias.

Financiación: P117/0051, PFIS18/0045, CD18/00044 (ISCI-II y FEDER), 19873/GERM/15 (Fundación Séneca), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), Premio Lopez-Borrasca (SETH).

CO-186 Efecto de los niveles de hepsina en la tumorigenicidad y la hipercoagulabilidad de células de cáncer gástrico y colorrectal

Ortega-Sabater C; Luengo-Gil G; Ródenas MC; Peñas-Martínez J; Espín S; Vicente V; Carmona-Bayonas A; Martínez-Martínez I

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

Introducción: El desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con cáncer digestivo, asociándose con aumento de morbilidad y mortalidad. El cáncer gástrico y colorrectal se encuentran entre las neoplasias más trombogénicas, con incidencias acumuladas entre el 9-24%. La interacción bidireccional entre el sistema hemostático, y los procesos de tumorigénesis de estos tumores se sustenta en la actividad de moléculas pleiotrópicas, con efectos complejos, parcialmente desconocidos. Entre los componentes de estas redes se encuentran potencialmente nuevas dianas terapéuticas. Se ha descrito que la hepsina, una serín proteasa implicada en invasividad tumoral y activación del factor VII, podría iniciar la cascada de coagulación en pacientes con tumores digestivos.

Objetivo: Estudiar la influencia de los niveles de hepsina en procesos tumorigénicos y en la hipercoagulabilidad del plasma.

Métodos: Los ensayos se llevaron a cabo en las líneas celulares Kato III, de carcinoma gástrico, y Caco-2, de adenocarcinoma colorrectal. Generamos líneas estables de sobreexpresión de hepsina mediante electroporación. El silenciamiento del gen se llevó a cabo con el sistema ON-TARGETplus. Los niveles de expresión de hepsina se evaluaron por *western blot* y RT-qPCR. Los ensayos de migración se realizaron mediante *wound-healing*. La capacidad de degradación a través de invadopodios se analizó mediante microscopía de fluorescencia. La tasa de proliferación se evaluó mediante ensayos XTT. Se analizó la capacidad de inducir la formación del coágulo incubando plasma con las distintas líneas celulares y añadiendo posteriormente CaCl₂ (12.5 mM). Las variables continuas se compararon mediante test no paramétricos.

Resultados: Obtuvimos tres líneas celulares diferentes en relación a la expresión de hepsina: sobreexpresión (Kato III-HPN, Fold change (FC) = 27; y Caco-2-HPN, FC = 216.3), basal (Kato III, Caco-2) y silenciamiento (Kato III- siRNA, FC = 0.004 y Caco-2- siRNA, FC = 0.056) (Fig. 1). La expresión basal de hepsina en la línea basal Kato III era de 31.51 con respecto a la línea basal Caco-2. Las líneas Kato III-HPN y Caco-2 HPN mostraron mayor capacidad de migración que las líneas basales ($p = 0.008$ y $p = 0.120$, respectivamente) (Fig. 2A). Los clones Kato III-HPN y Caco-2-HPN mostraron una capacidad invasiva superior a la de las líneas basales ($p = 0.036$ y $p = 0.012$, respectivamente) (Fig. 2B). La proliferación celular solo mostró una tendencia a aumentar en las líneas con sobreexpresión (Fig. 2C). Los ensayos de migración, invasión y proliferación no pudieron realizarse con las líneas silenciadas puesto que se perdía el silenciamiento durante las 72 horas de incubación que requerían estos experimentos. En las condiciones ensayadas, la capacidad procoagulante de la línea Caco-2 disminuyó un 36% tras el silenciamiento de hepsina al medir el tiempo de formación de coágulo, sin embargo, los clones con sobreexpresión no mostraron diferencias en este ensayo con respecto a las líneas basales, y el silenciamiento, aunque redujo la capacidad procoagulante de la línea Kato III, no fue estadísticamente significativo (Fig. 3).

Conclusiones: La hepsina parece estar implicada en la capacidad migratoria y de invasión de células de cáncer gástrico y colorrectal. En las condiciones ensayadas, el silenciamiento de la expresión de hepsina consigue reducir la capacidad procoagulante de las células Caco-2 y Kato III, aunque no ob-

servamos diferencias con la sobreexpresión, por lo que sería necesario medir la activación del FVII de forma más específica. De confirmarse *in vivo*, la hepsina podría ser un biomarcador de agresividad tumoral y de riesgo trombótico en estos tumores.

Financiación: PI17/00050 (ISCIII & FEDER), Precipita (Fe-CyT), Roche Farma S.A, CP18II/00019 (ISCIII & FEDER).

CO-187 Trombosis de vasos mesentéricos como manifestación clínica de deficiencia congénita de antitrombina

De la Morena-Barrio ME¹; Baiges A²; Miñano A¹; Bravo-Pérez C¹; de la Morena-Barrio B¹; Ferrer-Marín F¹; Padilla J¹; Turón F²; Ferrusquía JA²; Magaz M²; Reverter JC³; Hernández-Gea V²; Vicente V¹; García-Pagán JC⁴; Corral J¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. ²Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory. Liver Unit. Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. IDIBAPS and CIBERehd. Barcelona. ³Department of Haemotherapy and Haemostasis. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. ⁴Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory. Liver Unit. Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. IDIBAPS and CIBERehd. Barcelona

Introducción: La trombosis de vasos mesentéricos (TVM) es un desorden raro (5/10.000) con alta morbimortalidad que

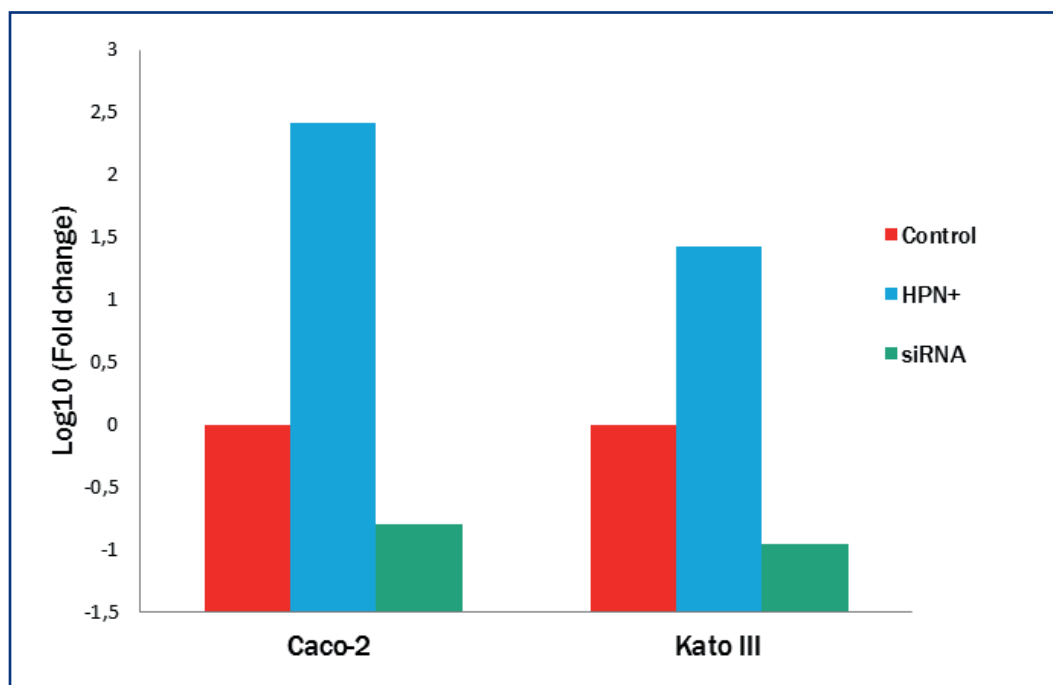


Figura 1. Expresión de hepsina de las diferentes líneas celulares. Se muestran los resultados de la RT-qPCR relativos a la expresión de la línea basal en escala logarítmica.

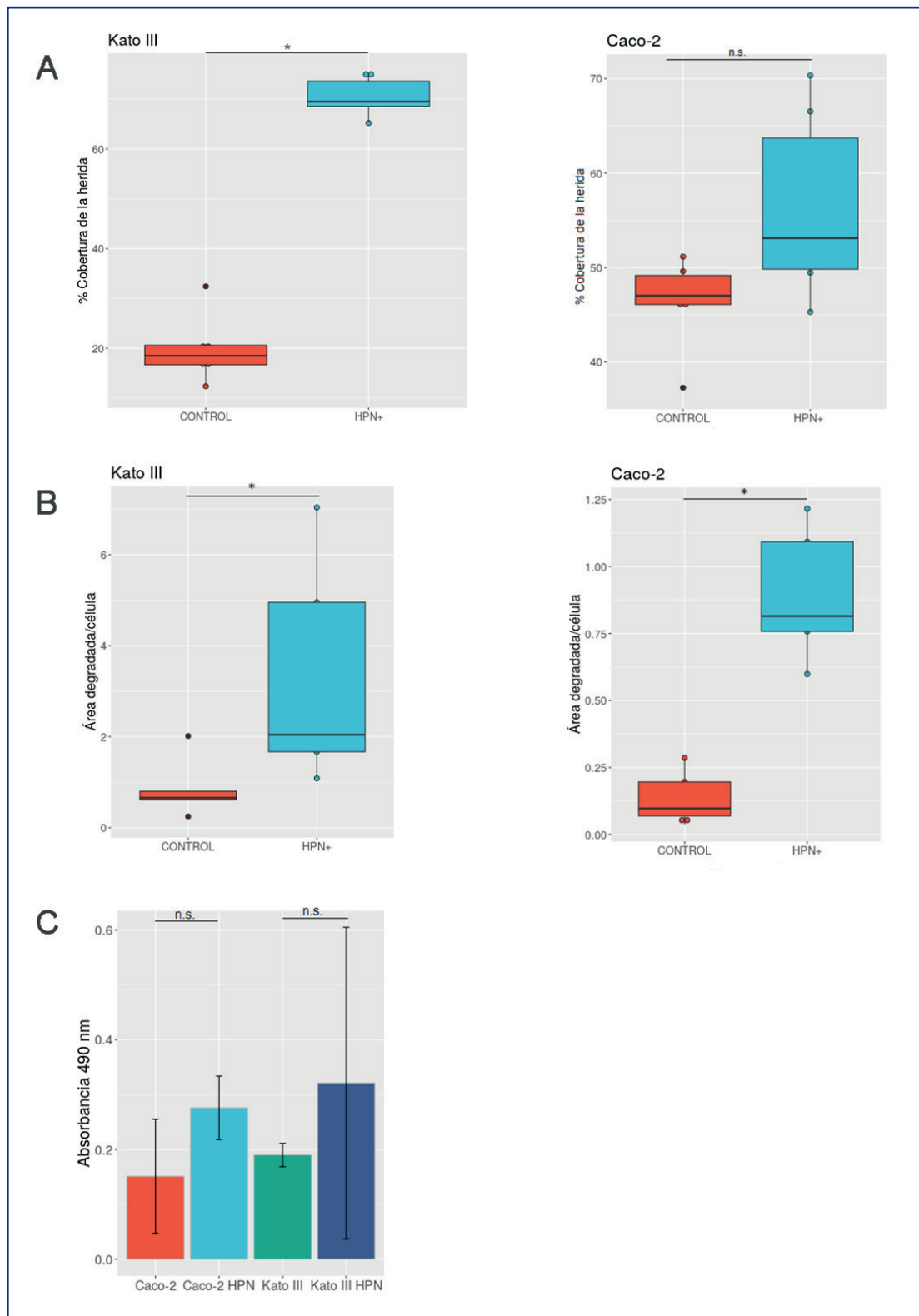


Figura 2. Análisis estadístico de la influencia de los niveles de hepsina en migración (A), invasión (B) y proliferación (C). La migración se analizó mediante el ensayo de *wound healing* o curación de la herida. La invasión se analizó mediante microscopía fluorescencia. La proliferación se evaluó mediante ensayos XTT. La significación estadística con una $p < 0.05$ se indica con asterisco.

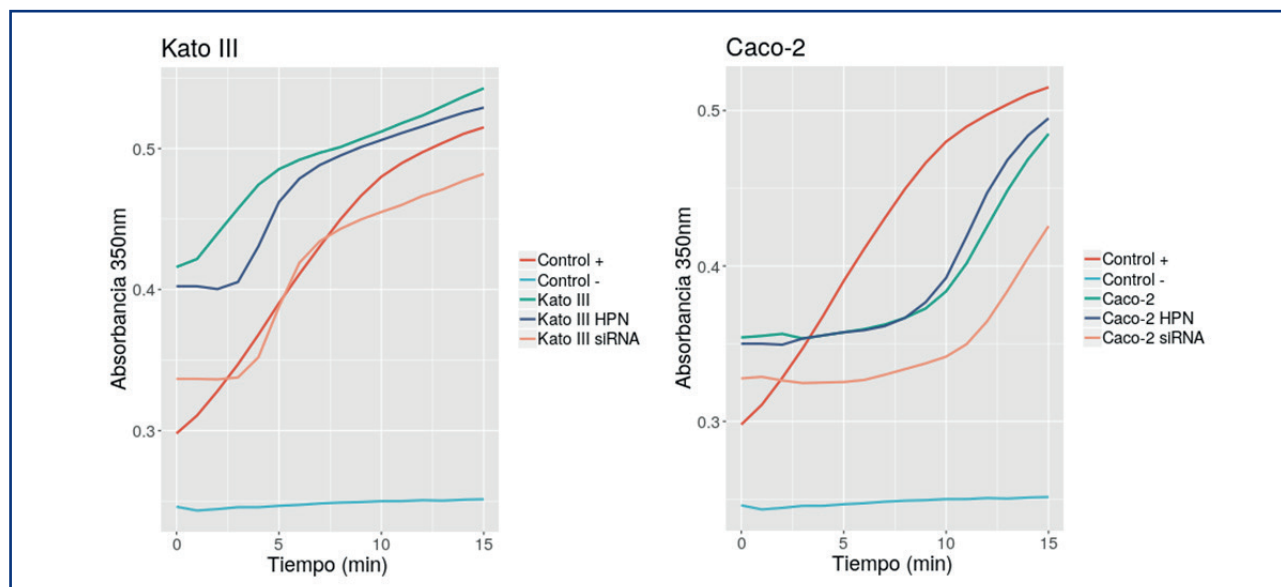


Figura 3. Ensayos de formación del coágulo. Control +: adición de trombina 44,5 nM al plasma diluido 1:5 en suero salino; Control - : plasma diluido 1:5 en suero salino; Kato III/Kato III-HPN/Kato III-siRNA y Caco-2/Caco-2-HPN/Caco-2-siRNA: incubación del plasma durante 3 horas con las células y posterior dilución 1:5 en suero salino. En todos los casos se adiciona CaCl₂ 12.5 mM para iniciar la formación del coágulo.

puede llevar a complicaciones como la hipertensión portal o la isquemia intestinal, especialmente si se retrasa su diagnóstico y tratamiento. Las trombofilias son la causa más frecuente de TVM. Dado que la deficiencia de antitrombina (DAT) es la trombofilia más grave descrita hasta la fecha, no sorprende la descripción de casos con esta trombofilia que hayan desarrollado TVM, pero su incidencia se desconoce. Por otra parte, el diagnóstico de DAT en pacientes con TVM puede dificultarse por la potencial afectación hepática derivada de la trombosis.

Objetivos: Definir la prevalencia de TVM en pacientes con DAT y mejorar los sistemas de diagnóstico de esta trombofilia en pacientes con TVM.

Métodos: Estudiamos dos cohortes: a) 715 sujetos con DAT de 347 familias no relacionadas en los que se evaluó retrospectivamente la incidencia de TVM; y b) 89 pacientes con TVM en los que se había descartado una deficiencia congénita de AT. En todos los casos, se realiza un estudio funcional, antigénico, y genético de AT.

Resultados: 16/715 casos con DAT (2%) presentaron TVM como primer evento trombótico. La mayoría de los casos (63%) tenían deficiencia tipo I causada por un defecto genético grave en *SERPINC1*, tres de ellos identificados por primera vez en este estudio. Dos mutaciones se identificaron en dos casos de una misma familia (Tabla I). 21/89 casos (24%) con TVM presentaron DAT por métodos funcionales (anti-FXa y anti-FIIa) e inmunológicos (Western blot), aunque también tenían deficiencia de otras proteínas hepáticas (proteína C o S). La secuenciación de *SERPINC1* en estos casos identificó dos variantes: p.Ala156Ala (MAF: 0.00002), aunque la ausencia de deficiencia en portadores realizada en el estudio familiar descartó un efecto funcional; y p.Gly199Arg (MAF: 0.00003), que afecta a un residuo muy conservado en AT (80% de homología entre 49 especies distintas) y causa una deficiencia tipo II (anti-FXa: 65%; anti-FIIa: 70%, An-

Tabla I. Características funcionales, genéticas y tipo de deficiencia de antitrombina de los casos que debutaron con trombosis de vasos mesentéricos

Caso	Anti-FXa	Alteración genética en <i>SERPINC1</i>	Tipo de deficiencia
1	75%	Sin alteración	Moderada
2	50-80%	Sin alteración	Transitoria
3	58-89%	Sin alteración	Transitoria
4	63-89%	Sin alteración	Transitoria
5	54%	c.236G>A p.Arg79His (CM890016)	Tipo II HBS
6	50%	c.1366G>C p.Gly456Arg (CM940138)	Tipo I
7	52%	c.481C>T p.Arg161Ter (CM910056)	Tipo I
8	40%	c.495del p.Ala166Profs*7 (Nueva)	Tipo I
9	51%	c.490del p.Arg164Aspfs*9	Tipo I
10	40%	c.814dup p.Tyr272Leufs*3	Tipo I
11	37%	c.1219-1_1248del p.Val407_Ala414del (Nueva)	Tipo I
12	53%	c.1219-1_1248del p.Val407_Ala414del (Nueva)	Tipo I
13	60%	c.398A>C p.Glu133Pro (CM940132)	Tipo I
14	50%	Delección Exón 4 (Nueva)	Tipo I
15	52%	Delección Exón 4 (Nueva)	Tipo I
16	63-91%	Sin alteración	N-Hipoglicosilación

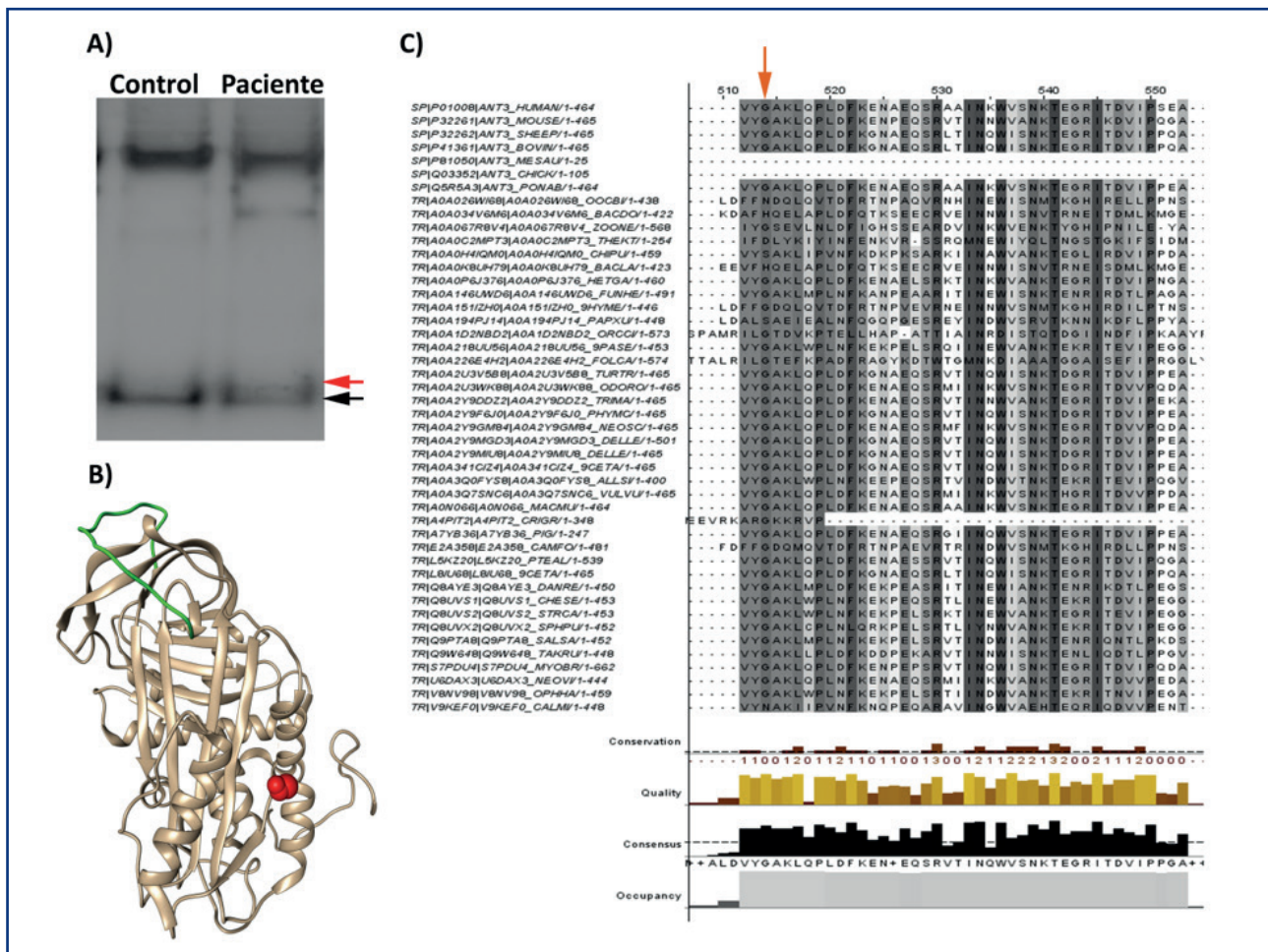


Figura 1. Características de la mutación de SERPINC1 p.Gly199Arg identificada en un paciente con trombosis de vasos mesentéricos con deficiencia de antitrombina. A. Western blot de la antitrombina plasmática tras electroforesis en condiciones nativas. La antitrombina nativa se indica con una flecha negra, mientras que la variante con una flecha roja. B. Localización del residuo Gly199 (rojo) en la estructura de la antitrombina. El centro reactivo se dibuja en verde. C. Alineamiento de la región de interés en la antitrombina de 48 especies realizado con Jalview. El residuo Gly199, conservado en el 80% de las especies, se marca con una flecha naranja.

tígeno: 100%) (Fig. 1). La búsqueda de dos alteraciones frecuentes en SERPINC1 que pueden pasar desapercibidas por métodos funcionales, AT Cambridge (p.Ala416Ser) y Dublín (p.Val30Glu) en los 89 casos con TVM identificó un portador de la variante Dublín. Dos casos con TVM, uno de cada cohorte, presentaron desorden de N-glicosilación.

Conclusiones: La TVM es una localización relativamente frecuente (2%) en pacientes con DAT, especialmente tipo I. Estos resultados recomiendan realizar las pruebas diagnósticas necesarias de TVM en portadores asintomáticos ante los primeros síntomas abdominales. La deficiencia combinada de otras proteínas hepáticas en TVM puede enmascarar deficiencias congénitas de AT. Esto y la existencia de DAT de difícil diagnóstico funcional recomiendan el estudio molecular para el diagnóstico de la DAT en TVM. Finalmente, nuestro estudio confirma el riesgo trombotico grave asociado con los desórdenes de N-glicosilación que pueden provocar DAT y TVM.

Financiación: PI18/00598 (ISCIII&FEDER); y 19873/GERM/15 (Fundación Séneca).

CO-188 Eventos tromboticos en pacientes con PTI tratados con agonistas del receptor de la trombopoyetina. Identificación de factores predisponentes

Lozano Almela ML¹; Mingot ME²; Perera M³; Jarque I⁴; Campos R⁵; González Tomás J⁶; Careño G⁷; Bermejo N⁸; López MF⁹; de Andrés Aurora¹⁰; Valcárcel D¹¹; Casado F¹²; Álvarez MT¹³; Orts MI¹⁴; Novelli S¹⁵; González JR¹⁶; Bolaños E¹⁷; López Ansoar E¹⁸; Orna E¹⁹; Vicente V²⁰

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

IMIB-Arrixaca Murcia. Grupo de investigación CB15/00055 del CIBERER. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid. ²Complejo Hospitalario Regional de Málaga. Málaga. ³Complejo Hospitalario Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ⁴Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁵Hospital de Especialidades de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera, Cádiz. ⁶Hospital Universitario de Burgos. Burgos. ⁷Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁸Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. ⁹Hospital Universitario A Coruña. A Coruña. ¹⁰Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña. ¹¹Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ¹²Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ¹³Hospital Universitario La Paz. Madrid. ¹⁴Hospital de Sagunto. Sagunto, Valencia. ¹⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ¹⁶Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ¹⁷Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ¹⁸Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra. ¹⁹Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. ²⁰Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción: Ensayos clínicos previos muestran que terapias a largo plazo con agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) se asocian con eventos trombóticos en el 6% de los pacientes, fundamentalmente en enfermos de mayor edad y con al menos 1 factor de riesgo clásico trombótico. El objetivo es evaluar la prevalencia de trombosis venosa y arterial en pacientes con trombopenia inmune primaria (PTI) durante el tratamiento con TPO-RA y sus posibles predictores.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico de 19 hospitales secundarios y terciarios españoles que iniciaron tratamiento con romiplostim (ROM) o eltrombopag (ELT) como terapia a largo plazo entre enero de 2012 y diciembre de 2014.

Resultados: Un total de 121 pacientes (mediana de edad 63 años, rango 19-96 años; 68% de fase crónica), iniciaron TPO-RA (ROM n = 54; ELT n = 67). Durante un tiempo de tratamiento de 329,3 pacientes-año (exposición a ROM y ELT de 161,03 y 168,27 pacientes-año, respectivamente), 15 pacientes experimentaron 17 episodios vasculares (VE) (9 arteriales, 8 venosos). Un paciente presentaba anticuerpos antifosfolípido, una enfermedad vascular periférica, dos hipotiroidismos (de los cuales uno también tenía enfermedad renal). Cinco habían sido diagnosticados de neoplasias previas (1 carcinoma de colon; 1 linfoma de Burkitt; 1 cáncer de vejiga; 1 cáncer de mama; 1 paciente con antecedentes de tumores tiroideos, mamarios y ováricos). Al inicio de TPO-RA todos se encontraban en remisión completa del tumor y no estaban recibiendo terapias antineoplásicas. Siete eventos ocurrieron con ROM, y 10 con ELT. El riesgo anualizado fue de 4,2 y 5,9 VE/100 pacientes-año en los pacientes tratados con ROM y ELT, respectivamente (mediana 5,2). La mayoría de los VE ocurrió en el primer año de tratamiento con TPO-RA (mediana de 276 días; 5-1183). En el caso de los eventos isquémicos, el tiempo fue de 165 frente a 606 días en pacientes tratados con ROM y ELT; p = 0,029. No hubo diferencias significativas en los 15 pacientes en comparación con los 106 pacientes que no sufrieron VE en términos de género, edad, diabetes, hipertensión, VE previos, ni tiempo con prednisona como terapia de primera línea. El sufrir VE durante tratamiento con TPO-RA se relacionó con esplenectomía previa (53,3% vs. 25,5%, p = 0,026) y con fase crónica de la enfermedad (93,3% vs. 64,1%, p = 0,024) en comparación con los que no presentaron tal complicación. La historia de neoplasia previa se asoció significativamente con VE (33% vs. 2,8%,

p = 0,000009). En el análisis multivariado con regresión logística, solo el antecedente oncológico predijo una mayor probabilidad de VE (Tabla I).

Tabla I. Predictores de eventos vasculares en pacientes tratados con agonistas del receptor de la trombopoyetina. Resultados de un modelo multivariado de regresión logística

	OR	95% IC	p
Esplenectomía previa	3,41	0,90-12,87	0,070
Fase crónica	6,91	0,70-68,46	0,099
Neoplasia previas	28,28	4,25-188,31	0,001

IC: intervalo de confianza; OR: razón de probabilidades.

Conclusión: En este estudio, describimos un riesgo anualizado de 5,2 eventos vasculares/100 pacientes-año en pacientes tratados con TPO-RA y una asociación de estos con historia de neoplasia previa. Aunque estos datos deben ser ratificados por otros estudios, los resultados destacan la importancia de la evaluación detallada de las comorbilidades antes de iniciar TPO-RA, incluida la historia de enfermedades oncológicas.

CO-189 Impacto del FXIII del trombo en la resistencia a la revascularización en pacientes con ictus isquémico

Navarro Oviedo M¹; Marta Enguita J²; Belzunce Saldise M¹; Rodríguez García JA³; Blanco Luquin I⁴; Páramo Fernández JA⁵; Muñoz Arrondo R⁶; Orbe Lopategui J³

¹Cima-Universidad de Navarra. IdiSNA. Pamplona. ²Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. ³Cima-Universidad de Navarra. IdiSNA. CIBERCV. Pamplona. ⁴Navarrabiomed. IdiSNA. Pamplona. ⁵Clínica Cima. Universidad de Navarra. Clínica Universitaria de Navarra. IdiSNA. CIBERCV. Pamplona. ⁶Complejo Hospitalario de Navarra. IdiSNA. Pamplona.

Introducción: La implementación de las terapias mecánicas endovasculares ha permitido el análisis histológico de trombos recuperados de pacientes con ictus isquémico agudo (IS). La composición del trombo es un factor determinante en el fallo de las terapias de reperfusión. Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y el factor von Willebrand (FvW) se han identificado como actores clave involucrados en la formación de trombos de diversos orígenes. Además, se ha sugerido que el contenido de NET y FvW en el trombo pueden ser responsable de la resistencia a la trombolisis en pacientes con IS. Otros factores relacionados con la estabilización del coágulo y la fibrinólisis podrían estar presentes en los trombos cerebrales e impedir la revascularización arterial.

Objetivo: Este estudio tuvo como objetivo analizar la composición del trombo y evaluar la presencia de NET (histona citrulinada H3 [H3Cit] y ADN extracelular) y la neutrófilo elastasa

(NE), el factor von Willebrand (FvW) y el FXIII y su relación con la revascularización exitosa después de la trombectomía mecánica en el IS.

Métodos: Cuarenta y cinco trombos fueron recuperados de pacientes con IS mediante procedimientos endovasculares y su contenido en NET, NE, FvW, y FXIII se caracterizaron mediante análisis inmunohistoquímico con anticuerpos específicos. Los datos histológicos se integraron con los datos clínicos y el resultado de la revascularización.

Resultados: El 18% (8/45) de los pacientes con IS no lograron una revascularización completa después de la trombectomía mecánica. Se detectaron NET, NE y FvW en casi todos los trombos, pero su contenido no se asoció con una recanalización exitosa (trombolisis en el infarto cerebral [TICI] 2b y 3). Sin embargo, el FXIII intratrombo estaba significativamente aumentado en pacientes que no recanalizaron después de la trombectomía mecánica ($p = 0,03$). El análisis cuantitativo del contenido de FXIII del trombo correlacionó con los NETs ($r = 0,32$, $p < 0,05$), la NE ($r = 0,45$, $p < 0,01$) y el FvW ($r = 0,44$, $p < 0,01$). A partir de las curvas ROC, establecimos un valor de corte para FXIII y recanalización completa (2,7, sensibilidad = 71% y especificidad = 81%). En los análisis de regresión logística, este valor de corte del FXIII se asoció de forma independiente con la recanalización fallida (OR = 9, IC 95% = 1,25-65,7, $p = 0,03$) después del ajuste para posibles factores de confusión.

Conclusiones: FXIII es un componente importante de los trombos cerebrales y se asocia con el fracaso en la recanalización completa post-trombectomía. Por lo tanto, las estrategias dirigidas a inhibir el FXIII podrían representar un nuevo enfoque de revascularización en el ictus isquémico.

Financiación: FIS P115/01807, Programa de la Unión Europea FEDER; SETH; Gobierno de Navarra (02/2015); Grupo VIRTO y Fundación Patrimonio Praga.

CO-190 Diferencias en la tromboprofilaxis entre pacientes hospitalizados con tumor sólido o hematológico. Experiencia de un centro

Figuroa Mora R; Alfonso A; García-Mouriz A; Marcos M; Tamariz E; Riego V; Villar S; Panizo C; Rifón J; Páramo JA; Lecumberri R

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: El paciente con cáncer es un paciente de elevado riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Las guías de práctica clínica recomiendan profilaxis antitrombótica sistemática en todos los pacientes con cáncer, tanto sólido como hematológico, hospitalizados, salvo contraindicación. Aunque el riesgo tromboembólico parece ser similar en ambos grupos, se ha descrito una menor utilización de tromboprofilaxis en pacientes hematológicos. Este trabajo pretende evaluar la tasa de prescripción de profilaxis antitrombótica farmacológica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes hospitalizados con tumores hematológicos y la incidencia de eventos tromboembólicos, hemorragias mayores y mortalidad, en comparación con pacientes con tumores sólidos.

Métodos: Estudio prospectivo incluyendo pacientes consecutivos adultos con cáncer activo, no anticoagulados, hospitalizados en los departamentos de Oncología y Hematología de la Clínica Universidad de Navarra, en el periodo comprendido entre abril de 2014 y febrero de 2017. Se excluyeron los ingresados para trasplante de progenitores hematopoyéticos, por patología quirúrgica o con diagnóstico de TEV. Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado del estudio. El seguimiento incluyó el periodo de hospitalización y 30 días tras el alta.

Resultados: Se incluyeron 1072 pacientes, 217 con un tumor hematológico y 855 con tumor sólido. La tasa de profilaxis antitrombótica durante el ingreso en los pacientes hematológicos fue del 43,3% frente a 73,8% en pacientes con tumores sólidos: OR 0,30 (IC 95% 0,23-0,38); $p < 0,001$. Este dato podría justificarse por la mayor frecuencia de trombopenia grado 3-4 en el paciente hematológico (15% frente a 3%) y la menor percepción de riesgo de TEV en estos pacientes, ya que el 40% de los pacientes hematológicos que no recibieron tromboprofilaxis no se consideraron de alto riesgo por parte de los clínicos. La incidencia de TEV durante el seguimiento fue similar 2,3% frente a 2,9%, si bien el 80% de los episodios de TEV en pacientes hematológicos correspondieron a TVP asociada a catéter venoso central frente al 24% en tumores sólidos. Más del 80% de los episodios de TEV acontecieron a pesar de haber recibido tromboprofilaxis durante la hospitalización. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de hemorragia mayor durante el seguimiento (1,8% frente a 3,9%), pero sí una mayor mortalidad global en los pacientes con neoplasias sólidas (7,8% frente a 14,3%; $p = 0,016$) (Fig. 1) (Tabla I).

Conclusiones: La utilización de tromboprofilaxis en pacientes con tumores hematológicos hospitalizados es inferior a la de pacientes con tumores sólidos. Además de posibles contraindicaciones como la mayor frecuencia de trombopenia, existe una percepción de menor riesgo de TEV. La TVP-CVC es la forma más frecuente de presentación en el paciente hematológico. Necesitamos estudios específicos que evalúen la eficacia y seguridad de la tromboprofilaxis en pacientes hematológicos.

Financiación: trabajo parcialmente financiado por una beca para la investigación biomédica con bemparina de Laboratorios Farmacéuticos ROVI y por una ayuda a proyectos de investigación del Instituto de Salud Carlos III y del FEDER (P113/01029).

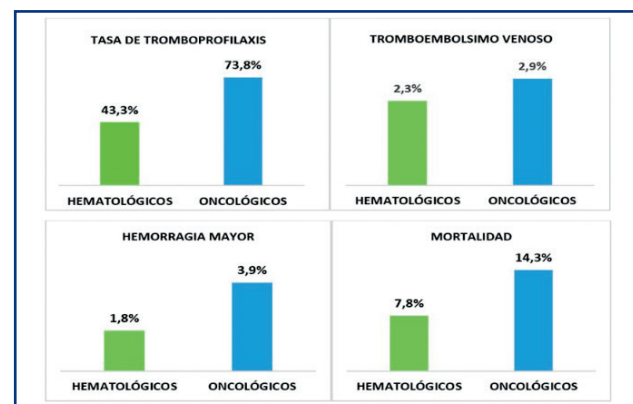


Figura 1. Resultados de tromboprofilaxis farmacológica, tromboembolismo venoso, hemorragia mayor y mortalidad

Tabla I. Características clínicas de los pacientes incluidos			
	Total	Sólidos	Hematológicos
Pacientes incluidos	1072	855	217
Edad (años ± DE)	62,1 ± 13,3	61,7 ± 13,3	63,4 ± 13,3
Sexo (V/ M) (Varones %)	626/446 (58,4%)	493/362 (57,6%)	133/84 (61,2%)
Estancia hospitalaria media (días) (Rango)	5 (1-140)	5 (1-97)	5 (1-140)
Estadio avanzado (n, %)		578/ 855 (67,6%)	-
Tratamiento quimioterápico activo (n, %)	880/1072 (82,1%)	694/855 (81,1%)	186/217 (85,71%)
Plaquetas (x103/L) (± DE) < 50.000/mm³ (n, %)	232 ± 129 63/1072 (5,9%)	249 ± 129 30/855 (3,5%)	169 ± 129 33/217 (15,2%)
Puntuación media en la escala PRETEMED (rango) Puntuación ≥ 7	5 (4-13) 294/1072 (27,4%)	5 (4-13) 215/855 (25,1%)	5 (4-13) 79/217 (36,4%)

CO-191 Identificación de 58 mutaciones (26 nuevas) en 94 de 109 probandos con deficiencia de proteína C. Grupo de trabajo de la SETH

Fernández-Pardo Á¹; Oto J¹; Martos L¹; López-Fernández MF²; Ibáñez F³; Herrero S⁴; Tàssies D⁵; González-Porras JR⁶; Solmoirago MJ¹; Marco P⁷; Roldán V⁸; Lecumberri R⁹; Velasco F¹⁰; Iruin G¹¹; Alonso MN¹²; Bonanad S¹; Ferrando F¹³; Martí E¹³; Oña F¹⁴; Cuesta I¹⁵; González-López TJ¹⁶; Plana E¹; España F¹; Medina P¹; Navarro S¹

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe). Hospital Universitario i Politècnic La Fe. Valencia. ²Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña. ³Hospital General Universitario. Valencia. ⁴Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. ⁵Hospital Clínic. Barcelona. ⁶Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Salamanca. ⁷Hospital General Universitario. Alicante. ⁸Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. ⁹Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. ¹⁰IMIBIC. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. Córdoba. ¹¹Hospital de Cruces. Baracaldo, Bilbao. ¹²Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz. ¹³Hospital de Manises. Manises, Valencia. ¹⁴Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid. ¹⁵Hospital Obispo Polanco. Teruel. ¹⁶Hospital Universitario de Burgos. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Burgos. Burgos

Introducción: No hay datos de las bases moleculares de la deficiencia hereditaria de proteína C (defPC) en España.

Métodos: Analizamos el gen de la PC (PROC) en 109 probandos sintomáticos con defPC y 342 familiares, y estudiamos la relación genotipo/fenotipo. Secuenciamos los nueve exones y regiones flanqueantes del PROC.

Resultados: En 93 familias encontramos 58 mutaciones diferentes, responsables de la defPC, 26 de ellas nuevas. Ocho mutaciones se localizaron en 2 familias no relacionadas, 2 en 3

familias, 1 en 4, 2 en 5, 1 en 6, y 2 en 8 familias. Las mutaciones más frecuentes en nuestro estudio fueron p.Val339Met (9 familias), p.Tyr166Cys (7), p.Arg220Gln (6) y p.Glu58Lys (5). Este espectro es diferente del caracterizado en Holanda, donde las mutaciones más frecuentes son p.Gln174* y p.Arg272Cys, y más parecido al de Francia, p.Arg220Gln y p.Pro210Leu. Dado que la mayoría de individuos con defPC son asintomáticos, se ha sugerido la existencia de otros factores concomitantes. Sin embargo, entre los 93 probandos con mutación en PROC, solamente 2 eran portadores de la mutación FV Leiden (FVL), 7 de la protrombina 20210A, 1 de FVL y 20210A, 2 de deficiencia de antitrombina (defAT) y 1 con defAT y 20210A, resultados similares a los de la población general. No obstante, 18 probandos tenían, además de la mutación asociada a la defPC, otras mutaciones en PROC que podrían explicar el fenotipo trombótico (Tabla I). Analizamos correlación genotipo/fenotipo en las mutaciones compartidas por al menos 3 familias. En el Grupo 1, formado por 49 miembros de 16 familias con mutación en PROC asociada con defPC (p.Phe10Phe, p.Tyr166Cys, c.400+5G>T y Gly221Arg, 28 (57%) tenían una historia de trombosis, frente a 29 de los 55 miembros (53%) del Grupo 2 (p.Arg220Gln, p.Pro321Leu, p.Val339Met y p.Thr340Met) (p = 0,315). La edad de la primera trombosis fue significativamente menor en el Grupo 1 (27,7 ± 13,9 años) que en el Grupo 2 (45,1 ± 14,8) (p < 0,001). Por el contrario, no observamos diferencias significativas en cuanto a recurrencias entre ambos grupos (6 recurrencias en 28 pacientes en Grupo 1 y 10 de 29 pacientes en Grupo 2) (p = 0,273) (Tabla I).

Discusión: Hemos identificado mutaciones en PROC que parecen estar asociadas con la aparición temprana de la trombosis. Aunque la cosegregación de una mutación en PROC con otros defectos trombofílicos ocurre en algunas familias, en la mayoría de probandos no encontramos otros defectos adicionales. SETH, ISCHIII (PI14/00512, PI14/00079, FI14/00269, CPII15/00002, y PI17/00495), FEDER una manera de hacer Europa.

Tabla 1. Familias portadoras de más de una mutación

Familia		HGVS1 posición del aminoácido y/o del nucleótido													
	c.-1536 A>G	c.-22+54 G>A	c.238-54 G>C	c.238-38 C>T	c.346G>C p.Gly116Arg	c.400+5 G>A	c.401-20 A>G	c.479G>C p.Cys160Ser	c.497A>G p.Tyr166Cys	c.520C>T p.Gln174*	c.536-45 G>A	c.658C>T p.Arg220Gln	c.708G>T p.Leu236Leu	c.1019C>T p.Thr340Met	
Badajoz-1	X	X													
Valencia-34	X									X					
Guadalajara-10	X	X						X			X				
Barcelona HC-7	X										X				
Requena-2	X		X						X						
Manises-1	X													X	
Valencia-24									X						
Guadalajara-3					X										
Requena-1							X			X					
Requena-7												X			
Familia	c.-30C>T p.Phe10Phe (+55)	c.70T>A (+55)	c.125G>A p.Arg 42His	c.437G>T p.Gly 146Val	c.650_665del 16bp p.Met217 Thrfs*244	c.659G>A p.Arg220 Gln	c.661C>G p.Gly221 Arg	c.679-85 G>A	c.703A>C p.Lys235 Gln	c.708G>T p.Leu236 Leu	c.715G>A p.Gly239 Arg	c.962C>T p.Pro321 Leu	c.1101_1104del 4bp p.Val367 ARG FS*8	c.1183C>T p.Gln395*	
Guadalajara-2	X											X			
Salamanca-11		X										X			
Pamplona-1			X						X						
Barcelona HC-6				X									X		
Valencia HG-1					X			X							
Requena-7						X				X					
Valencia HG-4							X							X	
Coruña-12								X							

*Número del nucleótido y del aminoácido de acuerdo con The Human Genome Variation Society (HGVS).

CO-192 Índice de triglicéridos/glucosa (TYG) como nuevo marcador pronóstico en la enfermedad arterial periférica

Fernández Domper L¹; Roncal C²; Martínez-Aguilar E³; Fernández Alonso L³; Páramo JA⁴

¹Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. ²Laboratorio Aterotrombosis. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona. ³Departamento de Cirugía Vascular. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universidad de Navarra. CIBERCV. IDISNa. Pamplona

Introducción: Los pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) presentan alto riesgo de eventos cardiovasculares (CV). No existen en la actualidad biomarcadores que permitan predecir con fiabilidad el pronóstico de estos pacientes. Hemos evaluado la asociación entre los niveles de glucosa basal y triglicéridos (índice TyG) en relación al riesgo cardiovascular, el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad en pacientes con EAP.

Material y métodos: Se han evaluado 299 pacientes con EAP pertenecientes al Departamento de Angiología y Cirugía Vascular de un hospital terciario, que han sido seguidos durante una mediana de 3,4 años. Se analizaron los factores de riesgo cardiovasculares, el índice tobillo-brazo (ITB), el grado de severidad de la claudicación (escala de Fontaine) y eventos CV (infarto agudo de miocardio, ictus, amputación). Se ha utilizado la regresión proporcional de Cox y la estimación de probabilidad (*hazard-ratio*, HR), para estimar el riesgo de eventos CV y mortalidad en relación a los terciles de TyG. Se determinaron las curvas de Kaplan Meier para analizar la supervivencia acumulada entre los diferentes terciles mediante log-rank test.

Resultados: La serie incluyó un mayor porcentaje de varones (87,2%) con una edad media de 70,5 años de los que 54,5% eran diabéticos. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre TyG y los factores de riesgo ni las complicaciones CV y dicho índice no fue superior al ITB en términos de predecir la gravedad de la claudicación. Sin embargo, el índice TyG se asoció significativamente con la mortalidad, tanto de causa CV (HR 3,73, IC 95%: 1,39-9,98) como global (HR 2,3, IC 95%: 1,17-4,52).

Conclusiones: En pacientes con EAP, el índice TyG, una medida simple de realizar y rápida de obtener, se asoció de manera significativa con el riesgo de mortalidad global y de causa cardiovascular, por lo que puede representar un nuevo biomarcador pronóstico en estos pacientes.

Miscelánea

CO-193 Eventos trombohemorrágicos y control de la hemostasia en pacientes adultos con dispositivo de asistencia ventricular Berlin Heart® Excior. Diez años de experiencia en un hospital terciario

Argüello de Tomás M¹; Zatarain E^{2,3}; Barrio JM⁴; Pérez Rus G^{1,5}; Rodríguez Huerta A¹; Sousa I²; Valero MJ²; Velásquez

J², Martínez-Sellés M²; Díez Martín JL^{1,3,5}; Ortiz C^{2,3}; Pascual Izquierdo C^{1,3}

Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia, y ²Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ³Instituto de Investigación Gregorio Marañón. Madrid. ⁴Servicio de Anestesiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ⁵Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

Objetivo: Los dispositivos de asistencia ventricular (DAV) Berlin-Heart® EXCOR (BHE) son usados como puente al trasplante cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal. Los eventos trombohemorrágicos (ETH) son la principal complicación, lo que exige un control estricto de la anticoagulación y antiagregación. El objetivo de nuestro estudio ha sido describir los ETH y controles de hemostasia de pacientes con BHE de nuestro centro.

Material y métodos: Se han analizado retrospectivamente 15 pacientes con BHE entre 2009 y 2019. Se han revisado 422 controles analíticos consistentes en hemograma y hemostasia básica y especial, diarios durante la primera semana y posteriormente cada 3-7 días. Se han incluido controles de cada ETH y de los 2 días previos. Los controles se han basado en nuestro protocolo de anticoagulación de pacientes adultos con BHE (Fig. 1). Se utilizaron medianas, rangos y porcentajes para el análisis descriptivo y el test de X2 para la comparación de variables cualitativas.

Resultados: La mediana de edad fue de 57 años (27-70). El 93% fueron varones. El BHE se mantuvo durante una mediana de 105 días (18-194). Las características de los controles se recogen en la tabla I. El anticoagulante de inicio fue heparina no fraccionada (HNF) y posteriormente heparina de bajo peso molecular (HBPM) y/o warfarina. Un paciente recibió argatroban por trombocitopenia inducida por heparina. El tratamiento con HBPM y/o warfarina ofreció, frente al tratamiento inicial con HNF, menor tasa de anemia ($p < 0,001$) y plaquetopenia ($p = 0,008$), mayor tasa de anticoagulación ($p = 0,001$) y antiagregación ($p < 0,001$) en rango y mayor estabilidad terapéutica ($p < 0,001$). Con HBPM existe mayor estabilidad terapéutica que con warfarina ($p < 0,001$). El 35,8% de los controles con Multiplate® de la antiagregación con dipiridamol, ácido acetil-salicílico (AAS) y clopidogrel estuvieron en rango. No existen diferencias significativas en el número de eventos entre cada tratamiento anticoagulante ($p = 0,293$) ni antiagregante ($p = 0,94$). Todos los pacientes padecieron al menos un ETH, con un total de 56 ETH que suponen una mediana de 4 ETH/paciente (1-7). La hemorragia fue el ETH más frecuente (46,4%), seguido de la trombosis del DAV (39,3%) y trombosis clínica (14,3%). Las principales características clínicas y analíticas de los ETH se exponen en la tabla II. El 23,1% de las hemorragias ocurrieron tras la implantación del DAV, requiriendo en 2 ocasiones cirugía y en 1 Novoseven®. Las hemorragias digestivas fueron las más frecuentes (26,9%). Las trombosis del DAV requirieron en un 20% de los casos el recambio quirúrgico del DAV. Todas las trombosis clínicas fueron ictus isquémicos y ocurrieron bajo HNF, coincidiendo en un 42,8% de los casos con rango infraterapéutico anticoagulante en las 48 horas previas. El 80% de los pacientes recibieron un trasplante cardíaco. La tasa de mortalidad durante la estancia fue del 20%: 1 por sepsis abdominal y 2 por hemorragia cerebral. Los 2 pacientes fallecidos por ETH presentaban coagulopatía grave previa al DAV.

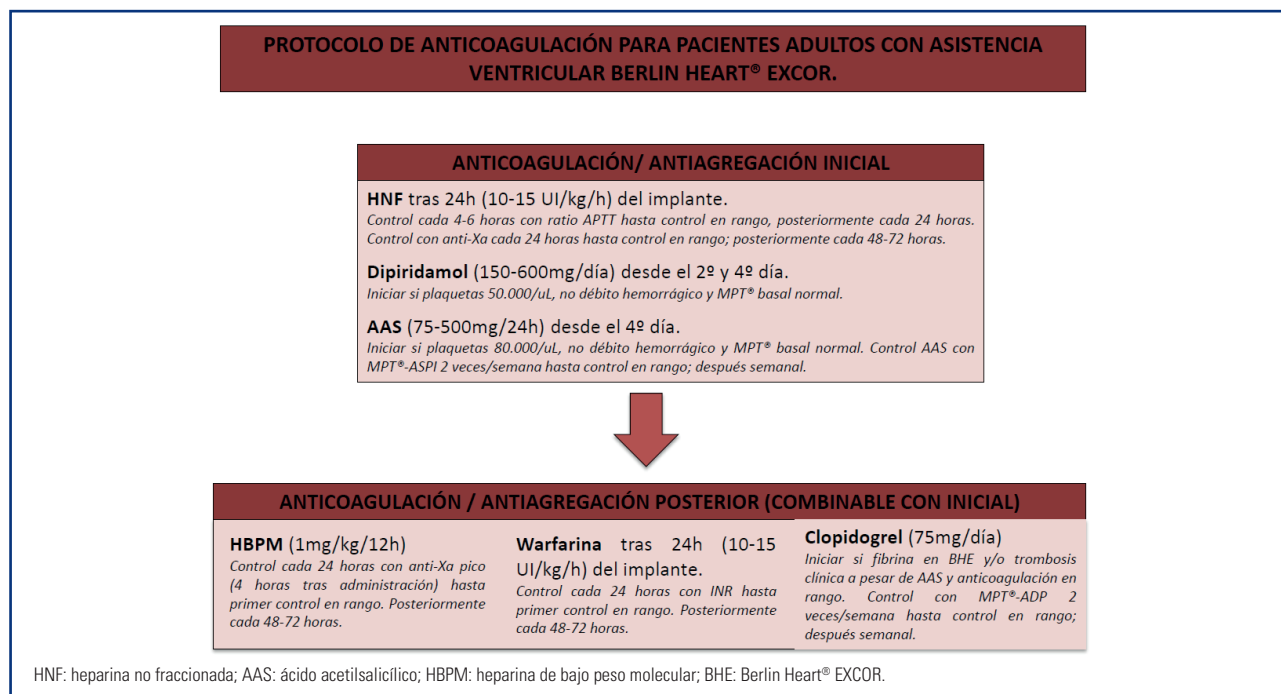


Figura 1. Esquema de introducción de los diferentes anticoagulantes y antiagregantes y control de la hemostasia basado en el protocolo de anticoagulación para pacientes adultos con asistencia ventricular Berlin Heart® EXCOR.

Tabla I. Características de los controles de la hemostasia. Los datos se expresan en medianas, rangos y porcentajes

Anticoagulante	HNF	HBPM	Warfarina
Inicio desde implante del BHE en días	1 (1-3)	42 (10-102)	32 (2-99)
Duración del tratamiento en días	24.5 (7-59)	50.8 (6-147)	31 (2-99)
Días hasta primer control en rango	4 (2-31)	9.5 (1-35)	5 (2-15)
Criterios de rango anticoagulante	Ratio APTT 2-2,5 Anti-Xa 0,35-0,6	Anti-Xa 0,6-1	INR 3-3,5
Niveles de los controles anticoagulación	Ratio APTT 2.02 (0,91-3,9) Anti-Xa 0.27 (0,01-0,93)	Anti-Xa 0.77 (0,16-2)	INR 2,98 (0,32-4,82)
Controles en rango	29,6%	60,3%	62,1%
Modificaciones terapéuticas por controles no en rango	64,8%	31,7%	62,1%
Antiagregante	AAS	Clopidogrel	Dipiridamol
Criterios rango Multiplate®	ASPI 10-20 UI	ADP 20-35 UI	*
Niveles control Multiplate® (UI)	ASPI 10.5 (4-48)	ADP 16 (8-155)	*
Controles de Multiplate® en rango	52,8%	71,4%	*
Modificaciones terapéuticas por controles no en rango	29,8%	14%	*

Med: mediana; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; AAS: ácido acetilsalicílico.
*El control del dipiridamol no se ha realizado bajo ajuste con Multiplate®.

Tabla II. Características clínicas y de laboratorio durante los eventos trombohemorrágicos

ETH	Hemorragia	Trombosis clínica	Trombosis DAV
Número	26	8	20
Tiempo hasta aparición en días	34,5 (1-122)	9 (1-26)	39,5 (4-107)
Aparición en días del primer evento	19 (1-90)	7 (5-71)	32 (1-78)
Pacientes con algún evento	86,7%	40%	73,3%
Modificaciones pauta tras ETH	60%	87,5%	95%
AC más frecuente	HNF (45%)	HNF (100%)	Warfarina (50%)
AA más frecuente	AAS + clopidogrel (40%)	AAS + dipiridamol (50%)	AAS + dipiridamol
Control en rango precipitante en 48 horas previas (%)	Rango supratrapéutico 53,3%	Rango infratrapéutico 42,8%	Rango infratrapéutico 61%

Los datos se expresan en medianas, rangos y porcentajes. Med: mediana; ETH: evento trombohemorrágico; VAD: dispositivo asistencia ventricular; HNF: heparina no fraccionada; AAS: ácido acetilsalicílico. Los datos se representan en mediana, rango intercuartílico y porcentaje.

Conclusión: En nuestra serie, la más amplia hasta la fecha en España, el control protocolizado de anticoagulación y antiagregación ha permitido un manejo dirigido de ETH, y además ha evitado complicaciones trombohemorrágicas potencialmente mortales. El riesgo de ictus isquémico es mayor durante el periodo inicial de anticoagulación, cuando además coexisten otros parámetros analíticos y clínicos adversos. El uso de HBPM podría ofrecer mejor estabilidad terapéutica, aunque sin disminuir los ETH. Es necesario mayor tamaño muestral para obtener resultados más robustos.

CO-194 Estudio del papel de los miRNAs y sus dianas en el aneurisma de aorta abdominal

Plana E¹; Gálvez L²; Oto J¹; Fernández-Pardo Á¹; Medina P¹; Navarro S¹; Miralles M²

¹Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una dilatación de la arteria que suele cursar con la aparición de un trombo mural. Los mecanismos moleculares de desarrollo de esta patología permanecen inciertos y se carece de buenos marcadores para su clasificación. Los miRNA son RNA de pequeño tamaño capaces de regular diversas patologías.

Objetivo: Nuestro objetivo consistió en el estudio de los miRNAs circulantes y en tejido de pacientes con AAA para evaluar su papel en la patología y su posible uso como biomarcadores plasmáticos.

Métodos: Para el estudio de los miRNAs circulantes se obtuvo plasma de 57 individuos (30 pacientes con AAA, 16 voluntarios sanos [controles] y 11 pacientes con aterosclerosis severa). En un estudio exploratorio se analizó la expresión de 179 miR-

NAs mediante paneles prediseñados *Serum/plasma Focus microRNA PCR Panel V4* (Exiqon) en 7 pacientes con AAA y en 7 controles. Los miRNA disregulados en AAA se cuantificaron mediante RT-qPCR en el total de las muestras de plasma y en tejido arterial de pacientes con AAA sometidos a intervención quirúrgica (n = 21) y de donantes de órganos (n = 8). Se identificaron las proteínas diana predichas por los miRNAs disregulados en tejido y se cuantificaron mediante Western Blot.

Resultados: Tras un ajuste multivariable según los factores de riesgo cardiovascular clásico, se observó una sobreexpresión de miR-27b-3p y miR-221-3p, 1,6 veces (p = 0,043) y 1,9 veces (p = 0,001), respectivamente, en plasma de pacientes con AAA frente a controles. Por otro lado, en el tejido de AAA se observó una infraexpresión de miR-1, miR-27-b-3p, miR-29b-3p, miR-133a-3p, miR-133b y miR-195-5p, 4,8 (p < 0,001); 2 (p < 0,001); 1,4 (p = 0,018); 4,4 (p < 0,001); 4,6 (p < 0,001) y 1,6 veces (p = 0,023), respectivamente, y una sobreexpresión de miR-146a-5p, miR-21-5p, miR-144-3p y miR-103a-3p, 5,8 (p < 0,001); 1,9 (p = 0,012); 7,2 (p < 0,001) y 1,3 veces (p = 0,05), respectivamente. De las dianas cuantificadas, la trombospondina-2 presentó mayor expresión en tejido de pacientes con AAA (p = 0,04) y una correlación negativa con su miRNA regulador miR-195-5p (r² = 0,442, p = -0,6649, p = 0,0026).

Conclusiones: Hemos identificado 2 miRNA circulantes diferencialmente expresados en pacientes con AAA, e independientes a los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Hemos confirmado la disregulación, en tejido, de un conjunto de miRNAs que podrían estar relacionados con el desarrollo de la patología. La sobreexpresión de la Trombospondina-2 en tejido de AAA y su correlación negativa con miR-195-5p sugiere su posible regulación post-transcripcional por parte de dicho miRNA y su participación en el desarrollo de AAA.

Financiación: ISCIII-FEDER (CPII15/00002, PII17/00495), GVA (PrometeoII/2015/017, ACIF/2017/138), SETH.

Pósteres

(con presentación oral)

Conceptos básicos en hemostasia

PC-061 Análisis transcriptómico de los enfermos con trombocitopenia inmune primaria tratados con eltrombopag

Hernández Sánchez JM¹; Bastida JM¹; Alonso López D²; Hernández García MÁ¹; Martín Martín A¹; Ramos Rodríguez MÁ¹; Corral F¹; Benito R¹; González Porras JR¹; de las Rivas J²; Hernández Rivas JM¹; Rodríguez Vicente AE¹

¹Departamento de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. IBSAL. IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca. Salamanca. ²Unidad de Bioinformática. Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-USAL). Salamanca

Introducción: En los últimos años, el uso de agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA), eltrombopag (ETP) y romiplostim, ha mejorado el manejo de la trombocitopenia inmune primaria (PTI). Además, ETP es útil en el tratamiento de los pacientes con anemia aplásica y síndrome mielodisplásico, al observarse un aumento no solo de la producción plaquetaria, sino también del resto de las líneas hematopoyéticas. Sin embargo, se desconocen las vías de señalización desreguladas por el tratamiento in vivo.

Pacientes y métodos: Se analizaron 14 pacientes con PTI antes y durante el tratamiento. La mediana de edad fue de 78 años (rango 35-87 años) y la mediana del recuento plaquetario fue de $14 \times 10^9/L$ (rango $2-68 \times 10^9/L$). Los datos clínicos y biológicos de los pacientes incluidos en el estudio están recogidos en la **tabla I**. Diez pacientes respondieron al tratamiento, dos recayeron después de una respuesta inicial y los dos restantes fueron refractarios. El análisis de expresión pareado se realizó con el array Human Gene 2.0 ST, de Affymetrix. Los genes y rutas modificados por el tratamiento se estudiaron con las herramientas de análisis de enriquecimiento funcional GSEA y Reactome.

Resultados: El análisis del PE reveló que el tratamiento con ETP provoca cambios en la expresión de 101 genes, siendo la megacariopoyesis (enrichment fold (EF) = 17,8) y los procesos relacionados con plaquetas (agregación, degranulación y activación) los más afectados (EF = 21,5, 18,5 y 14,8, respectivamente), por sobreexpresión de genes como MPL, GP1BA, ITGA2B, PROS1, ABCC4, SELP, ITGB3, PF4, PPBP, VWF, GP9, GP6 y CLU, entre otros. Estos resultados enfatizan la implicación de ETP en la estimulación de la producción de plaquetas, y no en la reducción de su destrucción. Además, nuestro análisis señala a GATA1 como uno de los principales genes reguladores de la expresión génica en los pacientes tratados. GATA1 controla la hematopoyesis mediante la activación de la transcripción de genes como MPL y GP6, sobreexpresados después del tratamiento. Las principales vías de señalización desreguladas en los pacientes que responden al tratamiento son las relacionadas con la inmunomodulación, como la activación de NF- κ B mediada por TNF- α (NES = 2,66), la respuesta a interferón gamma (IFN- γ) (NES = 2,35) y la señalización IL2/STAT5 (NES = 2,21) (**Tabla II**). Los pacientes que no respondieron a ETP tenían un perfil de expresión característico

Tabla I. Características clínicas y biológicas de los pacientes con ITP incluidos en el estudio

Característica	Mediana (rango)
Edad (años)	77,5 (35-87)
Sexo (n, %)	8 (57,1%) / 6 (42,9%)
Hombre / Mujer:	
Tratamientos previos	
1 o \geq 2	5 (35,7%) / 9 (64,3%)
Hemograma basal	
Plaquetas ($\times 10^9/mm^3$)	14,45 (1,9-73,8)
Leucocitos ($\times 10^3/mm^3$)	6,85 (2,2-19,3)
Hemoglobina (g/dL)	13,85 (8,7-16,2)
Hemograma, día 14	
Plaquetas ($\times 10^9/mm^3$)	119,5 (4,7-230)
Leucocitos ($\times 10^3/mm^3$)	7,58 (1,9-14,4)
Hemoglobina (g/dL)	12,85 (8,6-16,3)
Hemograma, día 28	
Plaquetas ($\times 10^9/mm^3$)	132 (1,9-73,8)
Leucocitos ($\times 10^3/mm^3$)	9,1 (2,7-14,1)
Hemoglobina (g/dL)	13,35 (8,1-15,4)
Respuesta (n, %):	12 (85,7%) / 2 (14,3%)
Completa / no respuesta	

después del tratamiento, enriquecido en genes implicados en la regulación de la eritropoyesis (ALAS2, SLC4A1, HBD, EPB42, BCL2L1, SELENBP1, FECH, TRIM58, FAM46C, MARCH8, BPGM y CA1). Estos cambios podrían relacionarse con el incremento de la hemoglobina observado en estos pacientes, sin afectar el recuento plaquetario. Por último, la sobreexpresión de los genes implicados en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (**Fig. 1**) sugiere unos altos niveles de hierro intracelular, posiblemente debidos a la ausencia de la acción quelante de ETP en los pacientes que no responden al tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento con ETP modifica el PE en pacientes con PTI. ETP estimula la megacariopoyesis mediante la sobreexpresión de genes como GATA1, MPL y GP1BA. Los pacientes no respondedores presentan un PE característico, en el que destaca el aumento de la eritropoyesis y la generación de ROS.

Financiación: GRS1873/A18, P117/01966, FEHH-Janssen (JMHS, AERV).

Tabla II. Vías de señalización afectadas en los pacientes con ITP que responden al tratamiento con ETP

Ruta	ES	NES	NOM p-val	FDR q-val
Activación de NF-κB mediada por TNF-α	0,64	2,66	< 0,001	< 0,001
Respuesta a interferón gamma	0,57	2,35	< 0,001	< 0,001
Coagulación	0,59	2,33	< 0,001	< 0,001
Apoptosis	0,56	2,23	< 0,001	< 0,001
Señalización IL2 STAT5	0,54	2,21	< 0,001	< 0,001
ES: <i>enrichment score</i>				
NES: <i>normalize enrichment score</i>				



Figura 1. El análisis de enriquecimiento génico después del tratamiento con ETP para los genes implicados en la generación de especies reactivas de oxígeno, muestra cómo estos genes están mucho más presentes en el perfil de expresión de los pacientes no respondedores (en rojo) frente a los respondedores (en azul). Destacan genes como mieloperoxidasa (MPO), peroxiredoxina (PRDX2, PRDX6), tioredoxina (TXN) y catalasa (CAT). La línea verde corresponde al score de enriquecimiento (*enrichment score*) obtenido en el análisis.

PC-062 Púrpura trombótica trombocitopénica secundaria a lupus eritematoso sistémico: un reto diagnóstico en pediatría

Orbe Jaramillo IA¹; de Lucas Collantes C²; Martínez de Azagra A²; Urquía Renque A²; Sevilla Navarro J²; Sebastián Pérez E²

¹Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid. ²Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) se produce por un déficit funcional grave de ADAMTS 13, que puede ser congénito o adquirido. Es una entidad muy rara en niños. La PTT es una urgencia hematológica, y sin el tratamiento correcto presenta una mortalidad del 90%. El recambio plasmático (RPT) debe iniciarse en cuanto exista sospecha.

Métodos: Niña de 8 años, presenta vómitos e hipertensión arterial asociados a trombopenia, anemia y esquistocitos en frotis de sangre periférica. Test de Coombs negativo. Función renal normal y ausencia de clínica neurológica. Se solicitan niveles de ADAMTS13 siendo de 0%. Estudio de anticuerpos anti-ADAMTS13 con resultado negativo. Ante la posibilidad de PTT congénita se realiza secuenciación del gen ADAMTS13, sin encontrar variantes que puedan asociarse a PTT congénita. Se realiza transfusión de plasma y RPT sin respuesta adecuada, por lo que se asocia tratamiento con esteroides con buena evolución, siendo dada de alta.

Veinte días más tarde tras la suspensión del tratamiento esteroideo, vuelve a consultar por epistaxis y lesiones purpúricas en miembros inferiores. En la analítica realizada presenta: Hb 10,2 g/dl, esquistocitos, LDH 776 U/L, GOT 65 U/L, bilirrubina total 2,56 mg/dL, ácido úrico 5,8 mg/dL. Ante la sospecha de reactivación de la PTT, se realiza RPT diario más esteroides. Una vez alcanzada la remisión hematológica, las sesiones de RPT se espacian progresivamente.

En los estudios complementarios destaca cociente proteína/creatinina en orina de 3,7 mg/mg y positividad de anticuerpos anti-Ro52 y anti-La, con disminución de fracciones C3 y C4. Se realiza biopsia renal compatible con nefritis lúpica clase V (Fig. 1). Tras el resultado histológico, se inicia tratamiento con micofenolato y descenso de esteroides. La paciente actualmente permanece estable y asintomática.

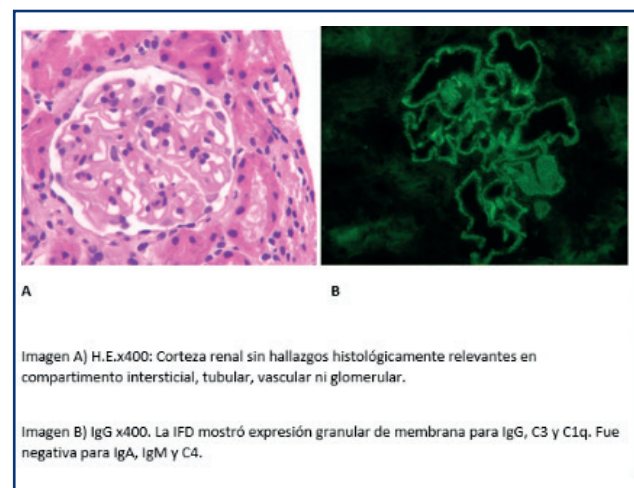


Figura 1.

Resultados: Las MAT constituyen un grupo de entidades que se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, fiebre, y afectación orgánica. El mecanismo común consiste en daño vascular, lo que desencadena un estado protrombótico en la microcirculación que ocasiona hemólisis mecánica que propicia la aparición de isquemia.

Clasificación:

- a) MAT primarias: PTT, se debe al déficit grave de la proteasa ADAMTS13, MAT por toxina Shiga, MAT mediada por el sistema de complemento.
- b) MAT secundarias, derivan del desequilibrio entre inmunidad, coagulación y complemento. Destaca la MAT asociada a enfermedades autoinmunes como el LES.

En nuestro caso, la edad y presentación atípica, junto con el déficit severo de ADAMTS13, sin detección de mutación ni auto-anticuerpos anti-ADAMTS13 fue un desafío. La proteinuria y el estudio de autoinmunidad nos orientaron al diagnóstico de LES que se confirmó con la biopsia renal. Nuestro juicio clínico fue PTT autoinmune desencadenada por LES sin poder evidenciar la existencia de anticuerpos anti-ADAMTS13 pero con respuesta a esteroides. La etiopatogenia de la MAT en el LES no se conoce totalmente, el complemento y déficit funcional de ADAMTS13 secundario a citoquinas y auto-anticuerpos parecen estar implicados.

Conclusiones:

1. Varios casos de PTT desencadenados por LES han sido descritos en la literatura, siendo un reto diagnóstico, especialmente en ausencia de historia previa de LES.
2. Ante la sospecha de PTT se debe instaurar de forma temprana el tratamiento con RPT.
3. Con los resultados de las pruebas complementarias es imprescindible reevaluar el caso para diagnosticar el posible desencadenante y ofrecer el tratamiento óptimo para mejorar el pronóstico y evitar recaídas.

PC-063 Caracterización cualitativa y cuantitativa de exosomas plasmáticos procedentes de neonatos y adultos

Peñas-Martínez J¹; Barrachina MN²; Bohdan N¹; Espín S¹; Luengo-Gil G¹; Caparrós E¹; Teruel-Montoya R¹; Blanco JE³; Montes-Ares O⁴; Vicente V¹; García A²; Martínez-Martínez I¹; Ferrer-Martín F¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia. ²Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS). Universidade de Santiago de Compostela, e Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS). Santiago de Compostela, A Coruña. ³Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Arrixaca. IMIB-Arrixaca. Murcia. ⁴Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Arrixaca. IMIB-Arrixaca. Murcia

Introducción: Las plaquetas de neonatos, en comparación a las de adulto, se caracterizan por su pobre respuesta a la mayoría

de agonistas fisiológicos. Además de hiporreactivas, las plaquetas neonatales muestran defectos de secreción, los cuales se han asociado, entre otros, a defectos en proteínas de la maquinaria SNARE. Dichas proteínas están implicadas en la biogénesis de los exosomas: vesículas extracelulares (30-100 nm) que participan en numerosos procesos fisio-patológicos, incluyendo, inmunidad e inflamación. Aunque liberados por diferentes tipos celulares a través de la ruta endocítica, los exosomas proceden principalmente de plaquetas. Bajo la hipótesis de que los defectos encontrados en el complejo SNARE de las plaquetas neonatales pudieran tener efectos en la formación, contenido o tamaño de sus exosomas derivados, el objetivo de este estudio fue, investigar las potenciales diferencias entre los exosomas plasmáticos de neonato y adulto.

Métodos: Los exosomas fueron aislados de plasma libre de plaquetas mediante ultracentrifugación en distintos pasos para separarlos de las microvesículas. Para descartar el origen placentario de los exosomas de plasma de cordón umbilical cuantificamos, en exosomas plasmáticos derivados de sangre de cordón umbilical y de plasma de adultos, la expresión de miR-199 y miR-146a (miRNAs abundantes en plaquetas y que no se expresaran en placenta) y la expresión de miR-141 y miR-299-5p (específicos de placenta). Determinamos el tamaño de los exosomas mediante microscopía electrónica, la cantidad de proteína total mediante BCA y realizamos un análisis proteómico cuantitativo de pools de 6 muestras en cada grupo con replicados técnicos (n = 10) (SWATH MS). Realizamos un análisis de componentes principales (PCA), y un estudio comparativo del análisis de enriquecimiento génico dentro de cada grupo de edad. En muestras independientes (n = 12/grupo), validamos las diferencias de expresión de una de las proteínas encontradas diferentemente expresadas (FvW) mediante ELISA.

Resultados: Los exosomas plasmáticos procedentes de sangre de cordón umbilical no contienen ninguna contaminación placentaria, y el hsa-miR146atiene unos niveles de expresión semejantes en los exosomas procedentes de adultos y de neonatos. Los exosomas plasmáticos de neonatos son más pequeños (Fig. 1) y contienen un 44% menos de proteína que los de adultos (p < 0,05). Del total de proteínas identificadas en el análisis

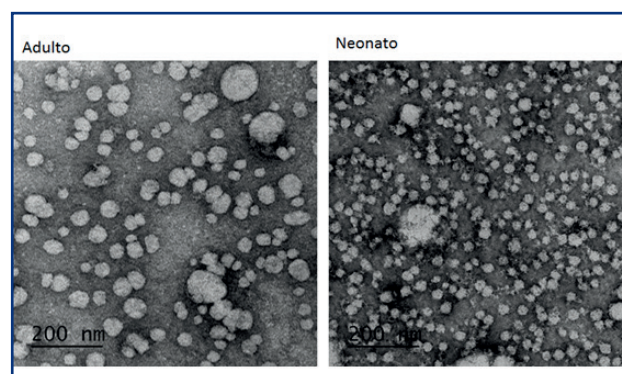


Figura 1. Exosomas de plasma de neonatos (derecha) y adultos (izquierda). Las imágenes fueron realizadas mediante microscopía electrónica de transmisión (n = 3/grupo), a 100kV y 100000X, y analizadas mediante el software MIP4 Advanced. El porcentaje de exosomas neonatales y de adultos que alcanza un tamaño ≥ 50 nm es del 7,5% y 25%, respectivamente.

proteómico, 81 estaban sobreexpresadas ($FC > 2$) en exosomas de neonatos, y 52 en exosomas de adultos. Mediante PCA comprobamos como las muestras de exosomas se segregaban en dos poblaciones según el grupo de edad (Fig. 2). Las mayores diferencias se encontraron en proteínas relacionadas con la actividad del complemento y la hemostasia (Fig. 3) (Tabla I). Dentro de estas últimas, validamos las diferencias de expresión de FvW en muestras individuales. La concentración de FvW total en exosomas de plasma de neonatos fue significativamente mayor que en adultos ($14,78 \pm 6,17\%$ frente a $6,17 \pm 2,77\%$; $p = 0,001$).

Conclusiones: Los exosomas procedentes del plasma de neonatos son cualitativa- y cuantitativamente diferentes a los de adultos. Neonatos trombocitopénicos son transfundidos con plaquetas procedentes de donantes adultos, y, por tanto, con los exosomas que liberan dichas plaquetas durante su almacenamiento. Si este *miss-match* del desarrollo contribuye a los efectos inmunosupresores, y a la mayor morbi-mortalidad asociada a la transfusión de plaquetas en este grupo de edad infantil requiere más investigación.

Financiación: P114/1956 (ISCIII & FEDER), CPII18/00019 (ISCIII & FEDER).

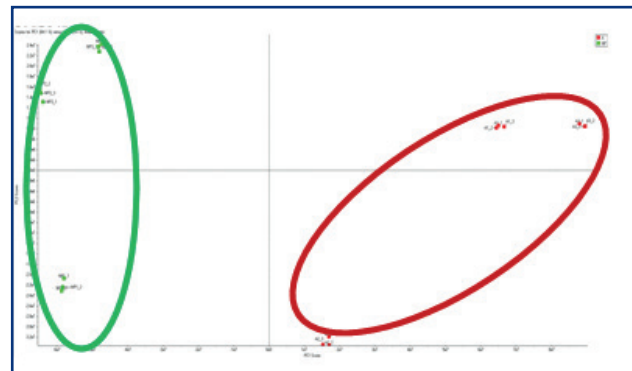


Figura 2. Análisis de componentes principales (PCA) en 2D de las proteínas detectadas en los exosomas diferentemente expresadas de forma significativa entre los grupos de estudio (neonatos [verde] y adultos [rojo]) obtenidos mediante SWATH MS.

Pathway	Proteincount	p	Proteins
Hemostasis	23	$p < 0,001$	RAP1A; YWHAZ; KNG1; FLNA; GNAI2; ITGA2B; VWF...
Formation of Fibrin Clot (Clotting Cascade)	9	$p < 0,001$	KNG1; A2M; F5; PF4; FGA; FGB...
Integrin cell surface interactions	9	$p < 0,001$	RAP1A; ITGA2B; ITGB3; THBS1; VTN; TLN1...
Complement cascade	6	$p < 0,001$	MASP1; C3; C1R; C7; C6; C4B;
Beta3 integrin cell surface interactions	7	$p < 0,001$	ITGA2B; ITGB3; THBS1; VTN; FGA; FGB...
Common Pathway	5	$p < 0,001$	F5; PF4; FGA; FGB; FGG;
Platelet activation, signaling and aggregation	10	$p < 0,001$	RAP1A; YWHAZ; FLNA; GNAI2; ITGA2B; ITGB3; VWF ...
EphrinB-EPHB pathway	7	$p = 0,002$	RAP1A; ITGA2B; ITGB3; FGA; FGB; TF...
p130Cas linkage to MAPK signaling for integrins	4	$p = 0,002$	RAP1A; ITGA2B; ITGB3; TLN1;
GRB2: SOS provides linkage to MAPK signaling for Intergrins	4	$p = 0,002$	RAP1A; ITGA2B; ITGB3; TLN1;
Beta2 integrin cell surface interactions	5	$p = 0,008$	KNG1; FGA; FGB; C3; FGG;
Ephrin B reverse signaling	5	$p = 0,011$	ITGA2B; ITGB3; FGA; FGB; FGG;
Initial triggering of complement	4	$p = 0,014$	MASP1; C3; C1R; C4B;
Netrinmediatedre pulsion signals	4	$p = 0,014$	RAP1A; ITGA2B; ITGB3; TLN1;
Recycling path way of L1	5	$p = 0,016$	RAP1A; CLTC; ITGA2B; ITGB3; TLN1;
Proteoglycan syndecan-mediated signaling events	27	$p = 0,025$	RAP1A; YWHAZ; CLTC; KNG1; FLNA; HSPA1A...
Intrinsic Pathway	4	$p = 0,03$	KNG1; A2M; F8; VWF;
Integrin alphaIIb beta3 signaling	4	$p = 0,047$	RAP1A; ITGA2B; ITGB3; TLN1

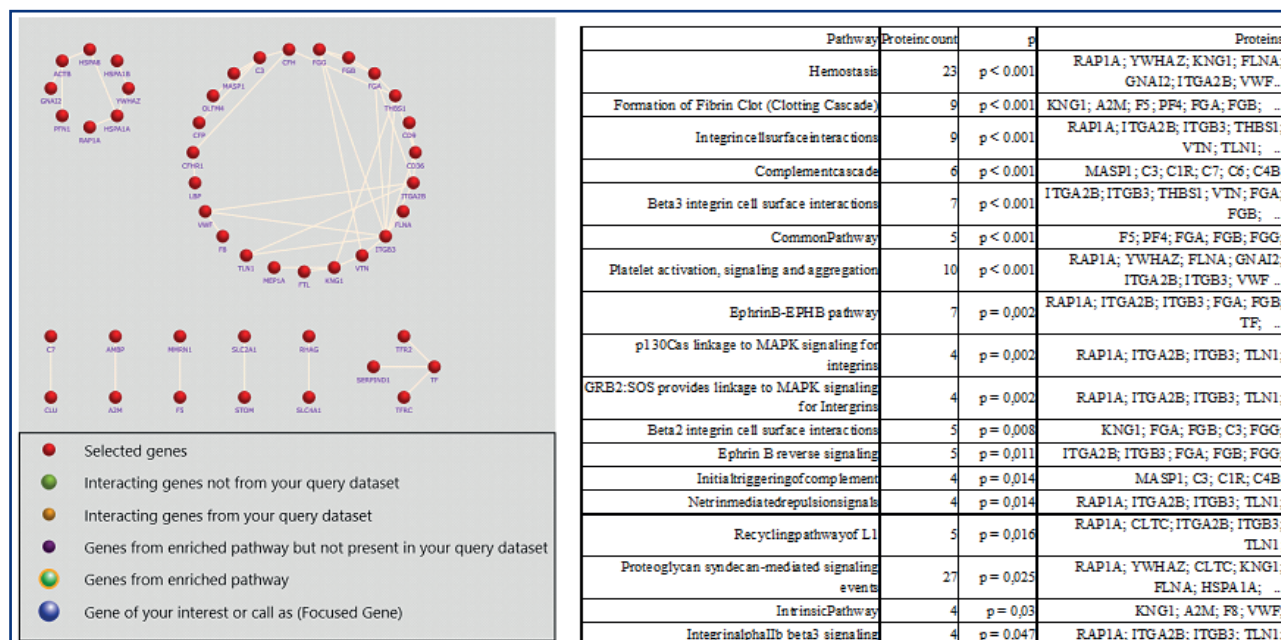


Figura 3. Rutas identificadas mediante el software de biología de sistemas IngenuityPathways (IPA) como expresadas diferencialmente en neonatos con respecto a adultos debido al contenido de proteínas identificadas mediante SWATH MS.

PC-064 Expresión diferencial de miRNAs en plasma y microvesículas circulantes en hipertensión pulmonar precapilar

Oto J¹; Tura-Ceide O²; Sánchez-López V³; Osorio J²; Bonjoch C²; Hervás D⁴; Arellano E³; Medina P¹; Blanco I²; Peinado V²; Otero R⁵; Barberà JA²

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Servicio de Neumología. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Madrid. ³Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina (IBIS). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁴Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Madrid. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina (IBIS). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: La hipertensión arterial pulmonar (HAP) y la hipertensión tromboembólica crónica (HPTEC) son graves formas de hipertensión pulmonar (HP) precapilar de mal pronóstico a pesar de los avances en el tratamiento. En la patogénesis de estas enfermedades podrían estar involucrados mecanismos epigenéticos.

Objetivos: Estudiar mecanismos epigenéticos en HP a través de la identificación de microRNAs (miRs) plasmáticos y contenidos en microvesículas (MVs) circulantes.

Métodos: Treinta pacientes con HP y 10 donantes sanos fueron prospectivamente reclutados. Los pacientes con HP fueron clasificados en HAP, HPTEC susceptibles a tratamiento quirúrgico y HPTEC no quirúrgicos (n= 10 en cada grupo). En todos los participantes se recogieron muestras de plasma y se procedió al aislamiento de MVs. Se aisló el RNA total en plasma y en MVs con el miRNeasy Mini kit (Qiagen) y se cuantificó la expresión de 179 miRs con el Human Serum/Plasma Focus, miRCURY LNA miRNA Focus PCR V5 (Qiagen). Los niveles de expresión fueron normalizados mediante el miR más estable seleccionado por BestRef. El análisis estadístico de la expresión diferencial de miRs (en plasma y en MVs) entre todos los grupos fue realizado usando R (v3.5.0).

Resultados: El estudio hemodinámico de los pacientes mostraron niveles graves de HP (mPAP 47 ± 11 mmHg, PVR 915 ± 525 dyn·s·cm⁻⁵). Catorce miR contenidos en MVs (Fig. 1) y 4 miR plasmáticos (Fig. 2) se expresaron diferencialmente entre los grupos. Entre ellos, el miR-133a-3p se encontró disregulado tanto en el plasma como en las MVs.

Conclusiones: Los pacientes con HP precapilar muestran un perfil diferenciado de miRs en plasma y en MVs circulantes. El miR 133a-3p podría jugar un papel destacado en la HP ya que está infraexpresado tanto en plasma como en las MVs en pacientes con HAP y HPTEC

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (PI15/01085, PI15/00582, CPII15/00002 and CP17/00114), SETH and SEPAR 164/2016.

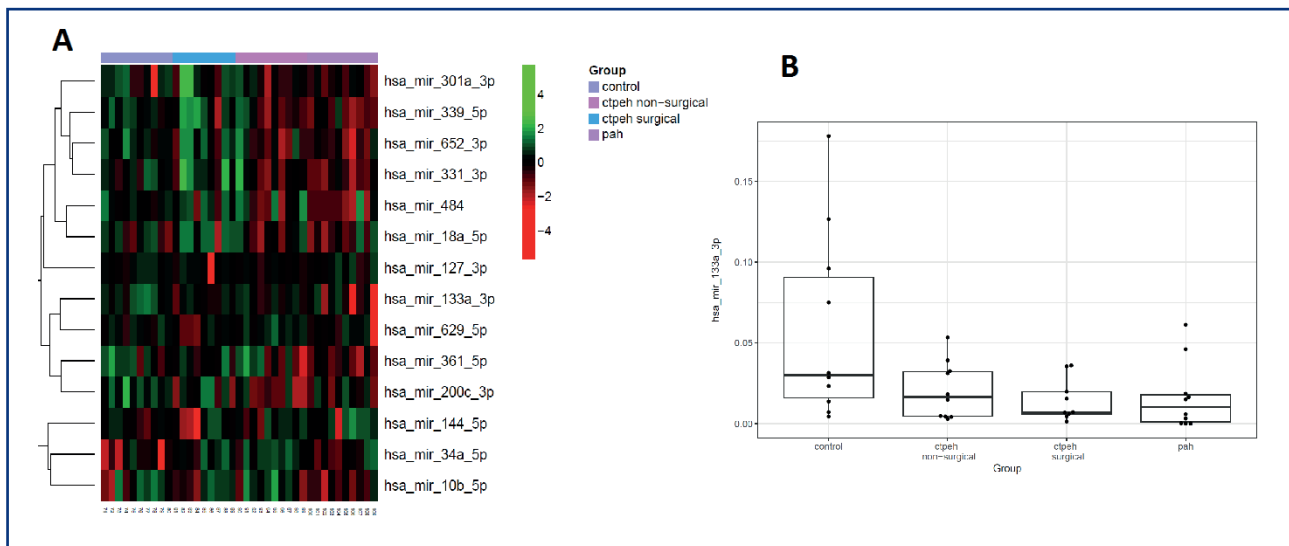


Figura 1. A. Heatmap de miRs disregulados contenidos en MVs. B. Diagrama de cajas del miR-133a-3p contenidos en MVs de diferentes grupos de pacientes.

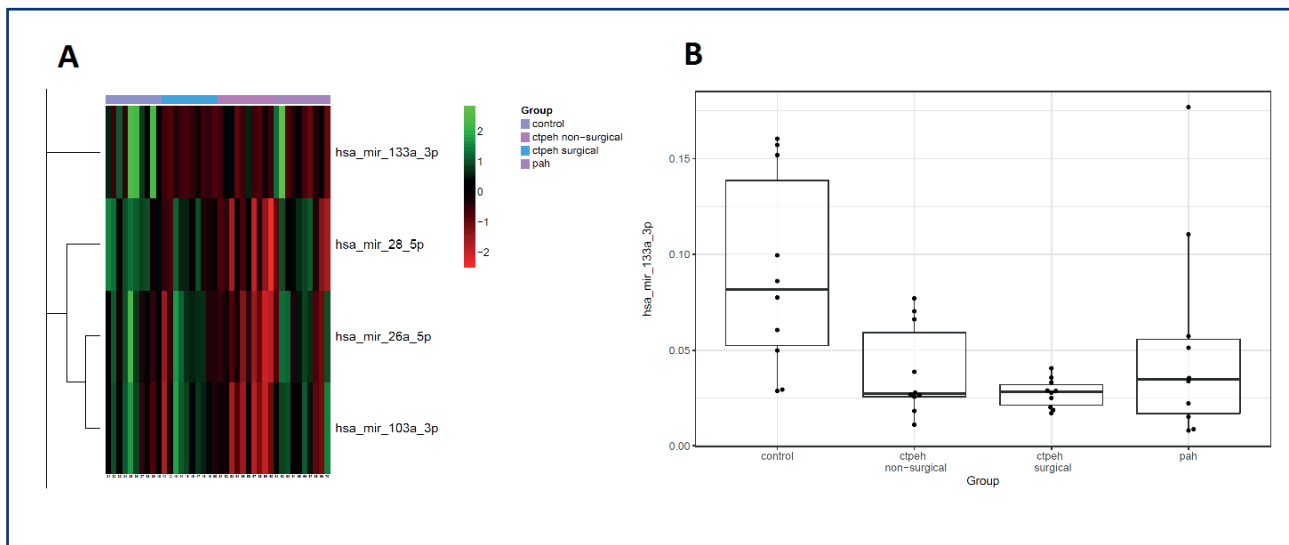


Figura 2. A: Heatmap de miRs disregulados en plasma. B: Diagrama de cajas del miR-133a-3p expresión en plasma en diferentes grupos.

PC-065 Identificación de mutaciones en genes de microRNA en pacientes con infarto agudo de miocardio antes de los 45 años por NGS

De los Reyes-García Pastor AM¹; Veliz A²; Esteban Á²; Arroyo Rodríguez AB¹; Orenes Piñero E²; García Barberá N¹; Fernández Pérez MP¹; Águila S¹; Hernández Antolín R¹; López C²; Marín F²; Martínez Gómez C¹; González-Conejero R¹

¹Centro Regional de Hemodonación. IMIB-Arrixaca. Murcia. ²Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB. Murcia

Introducción: El infarto agudo de miocardio (IAM) tiene una alta incidencia y elevada morbimortalidad. Los elementos implicados en el desarrollo de este evento trombótico agudo no son completamente conocidos, pero involucran inflamación y aterogénesis. Los miRNA se han identificado como marcadores en fisiopatología cardiovascular, por lo que representan un objetivo de estudio prometedor en IAM.

Objetivo: Identificar nuevas variantes en genes de miRNA seleccionados en pacientes que han sufrido IAM antes de los 45 años (IAM < 45) por NGS. Pacientes y Métodos: Reclutamos re-

Tabla I. Frecuencias de las mutaciones seleccionadas y genotipadas

Variante	miRNA	Genotipado KASP		λ^2	EMAF
		Controles (n ≈ 300)	Pacientes (n ≈ 300)		
rs1	miR-A	0	1	-	0,0022
rs2	miR-B	2	4	0,41	0,0045
rs3	miR-C	2	11	0,011	0,01259
rs4	miR-D	0	0	-	0,0004
rs5	miR-E	Sin posibilidad de genotipado			0,00262
rs6	miR-F	0	0	-	0,0041
rs7	miR-G	0	2	-	0,0022
rs8	miR-H	0	5	-	0,0001
rs9	miR-I	2	6	0,15	0,00035
rs10	miR-J	0	2	-	0,00001

prospectivamente 150 pacientes con IAM40, $2 \pm 4,5$ años) y 150 controles (77% hombres; $40,4 \pm 4,7$ años). Se recogieron datos clínicos y demográficos. Se seleccionaron adicionalmente sujetos en un caso/control similar (150/150) para validación. Agrupamos los ADN en *pools* de 5 que se ajustaron a 14 ng para las librerías. El criterio de selección de los miRNA (n = 365) fue su expresión en plaquetas, leucocitos, hepatocitos, cardiomiocitos o células endoteliales. Los primeros para cubrir la totalidad de los 365 genes que codifican estos miRNA incluidos en el panel AmpliSeq (IAD120697_197) se diseñaron con Ion Ampliseq Designer 5.6.3, abarcando 107.11 Kb. Los 372 amplicones solapantes (125-375 pb) cubren el 97,3% de las regiones analizadas. La secuenciación de las librerías se llevó a cabo en una plataforma Ion PGMTM System (Ion Torrent). El análisis se realizó con el *software* Torrent Server (Ubuntu 14.04). Se realizó la validación de las variantes seleccionadas en la población caso/control (300/300) mediante genotipado con tecnología KASP de LGC.

Resultados: Todas las muestras superaron los controles de calidad con coberturas medias > 400x. La robustez del NGS se confirmó secuenciando individualmente las muestras de dos *pools* por NGS (n = 10). Del total de 1175 variantes identificadas, seleccionamos para su estudio 10 tanto dentro del gen como en regiones reguladoras, presentes en baja frecuencia en la población general y donde los controles representasen = 25% del total de individuos portadores de la variante. Se confirmaron por Sanger 9 de las 10 variantes seleccionadas (Tabla I). Mediante este diseño identificamos rs3, una mutación que podría estar asociada a la etiopatogenia de IAM precoz, y, además, otras variantes de baja frecuencia como rs8 que a pesar de no alcanzar significación estadística podrían tener potencial patogénico. La variante rs3 se encuentra en el gen de un miRNA que se expresa en células endoteliales, macrófagos y músculo liso vascular, los principales tipos celulares implicados en el desarrollo de la placa

aterosclerótica. Además, se ha descrito la relación de este miRNA con angiogénesis, inflamación, reabsorción intestinal del colesterol y apoptosis celular.

Conclusiones: Variantes de miRNA de baja frecuencia pueden representar nuevos factores de riesgo genético de IAM, con especial relevancia en sujetos jóvenes, en los que el desarrollo de lesiones ateroscleróticas puede ser todavía limitado.

PC-066 Valoración de la infiltración medular ósea en el linfoma folicular mediante dos técnicas: biopsia medular y PET/TC. Experiencia en un único centro

Iván I¹; Mercadal Vilchez S¹; Climent Esteller F²; González-Barca E¹; Palomar Muñoz A³; Domingo-Doménech E¹; Oliveira Ramos A¹; Gámez Cenozo C³; Sureda Balari A¹; Cortés-Romera M³

¹Servicio de Hematología Clínica. ICO. Hospital Duran i Reynals. Universitat de Barcelona. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Barcelona. ³Unitat PET/TC-Servicio de Medicina Nuclear. IDI. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Introducción: La utilización de la PET/TC en la detección de la infiltración medular ósea (IMO) en el Linfoma Folicular en lugar de la biopsia es controvertida. El objetivo del estudio fue evaluar el papel de la FDG-PET/TC en la detección de la IMO mediante valoración visual y su comparación con la biopsia de médula ósea (BMO).

Métodos: Se incluyeron aquellos pacientes afectados de un LF grado I-3A en el periodo 2015-2018 y en los cuales se había realizado una PET-TC y una biopsia medular valorable técnicamente como parte del estadiaje. La BMO en cresta iliaca se utilizó como

técnica estándar de referencia. La evaluación de la IMO por PET/TC se realizó mediante análisis visual y semicuantitativo. En la evaluación visual, se consideró positividad cuando se observaba una captación medular ósea (CMO) difusa superior a la hepática (> H), difusa similar a la hepática con visualización de los extremos proximales de las extremidades (= H + E), focal, multifocal o heterogénea. En la evaluación semicuantitativa se utilizó el SUV_{máx} y medio calculando el ratio entre la cresta ilíaca/captación hepática. Se calcularon la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo negativo (VPN), valor predictivo positivo (VPP) y precisión. La concordancia entre las dos técnicas se realizó con el coeficiente kappa de Cohen. En la biopsia de médula ósea se consideró positiva la infiltración clonal por morfología e inmunohistoquímica y se analizó el patrón de infiltración focal y difuso.

Resultados: 92 pacientes (47/45 M/F), con una mediana de edad de 61 años, diagnosticados de LF de novo (85 pacientes) o en recaída (7 pacientes). El estadio Ann-Arbor fue localizado (I-II) en 24 casos y avanzado (III-IV) en 68. La PET/TC detectó IMO en 42 casos (45%) y la BMO en 38 casos (41%), respectivamente. Los resultados entre la PET/TC y la BMO fueron concordantes en 76 pacientes (83%). El valor de correlación kappa fue de 0,647 (IC 95%: 0,61-0,80). Los valores de precisión, S, E, VPP y VPN en función del análisis visual o semicuantitativo se detallan en la [tabla I](#).

Tabla I. Resultados según el análisis visual o semicuantitativo de la precisión, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN					
	Precisión	Sensibilidad	Especificidad	vPP	vPN
Visual	83%	84%	81%	76%	88%
SUV máx CMO/hígado	75%	56%	88%	77%	74%
SUV medio CMO hígado	73%	43%	94%	84%	70%

De los 76 pacientes concordantes, 32 de ellos fueron considerados positivos por ambas técnicas. El patrón de CMO por PET/TC fue: unifocal/multifocal, 13 casos; difuso (> H), 13; heterogéneo, 3 y difuso (= H + E), 3. En 44 casos fueron negativas ambas técnicas. Se obtuvieron resultados discordantes en 16 casos. En 10 de estos casos la PET/TC fue positiva mostrando los siguientes patrones: difuso (> H), 2 casos; difuso (= H + E), 1 y unifocal/multifocal, 7. En todos estos casos, la BMO se consideró negativa y la PET/TC no mostró captación en la zona de realización de la biopsia medular. En los 6 casos en los cuales la PET/TC se consideró negativa, la BMO mostró una IMO focal. En la valoración de patrón difuso, la PET/TC y la BMO coincidieron en 16/19 casos (84%), siendo únicamente en 7/20 (35%) en el patrón focal.

Conclusiones: En nuestro estudio, la PET/TC detectó un mayor número de casos con IMO en pacientes afectados de LF en comparación con la BMO, siendo la concordancia entre ambas técnicas buena (k 0.647). La correlación entre la PET/TC y la BMO fue elevada principalmente en el patrón difuso (84%) y sin embargo discreta en el patrón focal (35%). Aunque la BMO debe ser la técnica estándar, la PET/TC es de gran ayuda en la valoración de la IMO.

Diátesis hemorrágica

PC-067 Descripción de dos casos con inhibidores tipo heparina e historia de trombosis

Romera Martínez I; Fernández Maqueda C; Lerma Verdejo A; Pérez de Camino Gaisse B; González Santillana C; Alonso Trillo R; Abad R; Azcoitia Macho B; Benítez Fernández A; Núñez Martín-Buitrago L; Alarcón Tomas A; Naya Errea D; Álamo Moreno JR; Garrido Paniagua S; Mateos JM; Bocanegra A; Liébana M; Cabrera Marín R; Gil García S

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

Introducción: Los heparinoides endógenos se producen fisiológicamente en pequeña cuantía, siendo importantes para el equilibrio hemostático previniendo la trombosis. La producción en altas cantidades de estos inhibidores tipo heparina se ha relacionado con fenómenos paraneoplásicos, especialmente en neoplasias hematológicas. Existe una amplia variabilidad clínica en los casos reportados, predominando las manifestaciones hemorrágicas; no habiéndose descrito en la literatura episodios trombóticos. Dada la baja incidencia de esta patología el diagnóstico es complicado, no existiendo así pues un tratamiento estandarizado.

Métodos: Se describen dos casos de inhibidores tipo heparina sin clínica hemorrágica relevante e historia de trombosis asociada.

Resultados:

Caso 1. Varón de 65 años asintomático con carcinoma renal, con APTT alargado en estudio preanestésico. En la analítica realizada ([Tabla I](#)) se evidenciaba un APTT alargado que no corregía con la mezcla, un tiempo de trombina (TT) aumentado; tiempo de reptilasa (TR) normal, fibrinógeno, D-dímero y dosificación factorial normal. Se realizó un test *in vitro* con sulfato de protamina a concentraciones crecientes, objetivando corrección del TT a una concentración de 150 µg/ml ([Tabla II](#)). Todos estos hallazgos eran compatibles con la presencia de un inhibidor adquirido tipo heparina. Tras el diagnóstico, la nefrectomía se llevó a cabo con infusión de sulfato de protamina a 15 mg/h y previa realización de recambio plasmático. Solo se visualizó una corrección parcial *in vivo* de los tiempos de coagulación, pero no se produjo complicación hemorrágica. Un mes tras la cirugía, el paciente presenta episodio de TEP con TVP de miembros inferiores tratada con heparina de bajo peso molecular, sin presentar complicaciones. En los años siguientes, pese a persistencia del inhibidor, se realizaron varias endoscopias digestivas con toma de biopsias y cirugía traumológica por anquilosis ósea del tobillo. Se planteó administración de agentes *bypass*, pero el paciente no presentó sangrado ni precisó soporte hemostático.

Caso 2. Madre de 37 años con abortos de repetición y diagnóstico en su hija de dos AIT durante el periodo de vida intrauterina. El estudio de trombofilia realizado a madre e hija resultó negativo, a excepción de mutación del gen MTHFR en la madre. En la analítica extraída se objetivaba APTT dentro del rango de normalidad, pero con TT alargado, TR y fibri-

Tabla I. Parámetros de coagulación al diagnóstico		
Parámetro (rango de referencia)	Caso 1	Caso 2
Tiempo protrombina (11,0-15,3 s)	16 s	13,2 s
Actividad de protrombina (70-120%)	67%	99%
INR (0,8-1,2)	1,3	1,03
APTT (29,2-39,0 s)	57,7 s	35,8 s
Mezcla APTT (29,0-39,0 s)	48,8 s	-
Fibrinógeno (150-450 mg/dl)	412 mg/dl	286 mg/dl
D-dímero (0,1-0,5 µg/ml)	0,22 µg/ml	0,34 µg/ml
Tiempo de trombina (16,0-20,0 s)	101,4 s	34,3 s
Tiempo de reptilase (16,0-20,0 s)	18,6 s	17,6 s

nógeno normal, y D-dímero negativo (Tabla I). La paciente refería sangrado cutáneo-mucoso leve ocasional. Realizado test de sulfato de protamina ante sospecha de inhibidor tipo heparina con corrección del tiempo de trombina con 100 µg/ml (Tabla II), confirmando así el diagnóstico. La paciente no ha precisado realización de procedimientos invasivos, y se ha evidenciado una discreta mejoría del TT en los 3 años de su seguimiento.

Tabla 2. Test de sulfato de protamina: tiempo de trombina tras la adición in vitro de sulfato de protamina a diferentes concentraciones		
Concentración sulfato protamina	Tiempo de trombina (16,0-20,0 s)	
	Caso 1	Caso 2
Basal	121,7 s	32 s
100 µg/ml	30,3 s	15,5 s
150 µg/ml	13,7 s	14,9 s
200 µg/ml	Mínimo	16 s

Conclusión: El alargamiento de los tiempos de coagulación en pacientes con inhibidores tipo heparina no se correlaciona con el riesgo hemorrágico, pudiendo llegar a aparecer fenómenos trombóticos. En pacientes con sangrado activo y sin respuesta a recambio plasmático o sulfato de protamina, se podría plantear la administración de agentes *bypass*.

PC-068 Diferencias en las características de los pacientes con trombopenia inmune para inicio de tratamiento con romiplostim o eltrombopag en la práctica clínica

Lozano Almela ML¹; Mingot ME²; Perera M³; Jarque I⁴; Campos R⁵; González TJ⁶; Carreño Gonzalo⁷; Bermejo N⁸; López MF⁹; de Andrés A¹⁰; Valcárcel D¹¹; Casado F¹²; Álvarez MT¹³; Orts MI¹⁴; Novelli S¹⁵; González JR¹⁶; Bolaños E¹⁷; López Ansoar E¹⁸; Orna E¹⁹; Vicente V²⁰

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arixaca. Murcia. Grupo de investigación CB15/00055. CIBERER. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid. ²Complejo Hospitalario Regional de Málaga. Málaga. ³Complejo Hospitalario Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ⁴Hospital Universitari i Politècnic la Fe. Valencia. ⁵Hospital de Especialidades de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera, Cádiz. ⁶Hospital Universitario de Burgos. Burgos. ⁷Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁸Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. ⁹Hospital Universitario A Coruña. A Coruña. ¹⁰Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña. ¹¹Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ¹²Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ¹³Hospital Universitario La Paz. Madrid. ¹⁴Hospital de Sagunto. Sagunto, Valencia. ¹⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ¹⁶Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ¹⁷Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ¹⁸Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra. ¹⁹Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. ²⁰Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción: No existen ensayos controlados aleatorizados que comparen romiplostim (ROM) con eltrombopag (ELT) para el tratamiento de pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI). Por ello, se desconoce si existen circunstancias que puedan favorecer el empleo de un determinado agonista del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) frente al otro. El objetivo es analizar los factores biológicos y clínicos que llevan a los médicos y/o pacientes al uso de un TPO-RA en particular.

Métodos: Recopilamos retrospectivamente los datos clínicos de 146 pacientes adultos con PTI que habían iniciado el tratamiento con ROM o ELT entre enero de 2012 y diciembre de 2014. Los datos sobre las características de los pacientes se obtuvieron de registros médicos en un estudio multicéntrico de 19 hospitales secundarios y terciarios españoles.

Resultados: Una minoría de pacientes (n = 25) inició TPO-RA como terapia a corto plazo con una intención de tratar de n individual más frecuente para este uso transitorio de TPO-RA fue preparación para cirugía programada (n = 6), empleándose en este caso ROM. La mayoría de los pacientes (n = 121, mediana de edad 63 años; rango 19-96 años; 58,7% mujeres) iniciaron TPO-RA como tratamiento a largo plazo (ROM n = 54; ELT n = 67). El 68% de los pacientes eran crónicos. Hubo una tendencia (p = 0,061) hacia un uso preferencial de ELT en pacientes = 65 años (52,2% frente a 35,2% para ROM, p = 0,061). Ni género, enfermedad hepática, antecedentes de neoplasia previa o de eventos vasculares, fase de la enfermedad o respuestas a líneas anteriores de terapia se asoció con la elección del TPO-RA. Se evaluó la gravedad del sangrado tanto en el momento del diagnóstico como antes del inicio de la terapia con TPO-RA (Page et al, Br J

Haematol. 2007; 138: 245-8). En el análisis univariado, ROM se administró de manera preferencial a los pacientes con hemorragia en el momento del diagnóstico (66,7% de los que recibieron ROM frente a 41,8% de los que recibieron ELT; $p = 0,006$), y con mayor puntuación de sagrado (mediana de score de 2 con ROM frente a 0 con ELT, $p = 0,003$). En el momento en que se inició TPO-RA, las manifestaciones de sangrado (puntuación de 1 y 0 para ROM y ELT, respectivamente; $p = 0,037$) y el recuento de plaquetas ($18 \times 10^9/l$ frente a $25 \times 10^9/l$ para ROM y ELT, respectivamente; $p = 0,014$) también se correlacionaron con la selección de TPO-RA. Además, seis meses antes del inicio de TPO-RA, la necesidad de episodios de atención hospitalaria no programada fue mayor en los pacientes posteriormente tratados con ROM que con ELT (55,6% frente a 31,8%, $p = 0,009$). En el análisis multivariado con regresión logística, los recuentos de plaquetas antes del TPO-RA se correlacionaron con la elección de TPO-RA (Tabla I).

Conclusión: Si bien los datos indirectos previos que comparan ROM y ELT sugieren que no hay una diferencia sustancial en la eficacia de estos agentes, los datos de la práctica clínica indican que el riesgo y la severidad de la hemorragia de los pacientes influye en la selección del TPO-RA específico.

Tabla I. Resultados del modelo de regresión logística que muestra la influencia de variables relacionadas con el sangrado en la elección del TPO-RA		
	IC 95%	P
Sangrado al diagnóstico	0,223-2,468	0,627
Marcador hemorrágico al diagnóstico	0,620-1,179	0,340
Marcador hemorrágico al inicio de TPO-RA	0,801-1,558	0,515
Recuento plaquetario al inicio de TPO-RA	1,004-1,051	0,020
Requerimiento de atención hospitalaria extraordinaria en los 6 meses antes de inicio de TPO-RA	0,226-1,220	0,134

PC-069 Aplicación de las técnicas de secuenciación masiva en el diagnóstico de las anomalías del fibrinógeno

Tirado García I; Carrasco Expósito M; Vilalta Seto N; Romero Román L; Llobet Lorente D; Vallvé Fornieles C; Souto Andrés JC; Martínez Sánchez E; Simón Gordo M; Mateo Arranz J

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

Introducción: Los trastornos congénitos del fibrinógeno incluyen anomalías cuantitativas (afibrinogenemia/hipofibrinogenemia), cualitativas (disfibrinogenemia) y déficits combinados (hipodisfibrinogenemia). El fibrinógeno está compuesto por tres subunida-

des estructuralmente diferentes: alfa (FGA), beta (FGB) y gamma (FGG). Los genes que codifican estas subunidades se localizan en el cromosoma 4. Los trastornos congénitos del fibrinógeno son enfermedades raras siendo el 0,6% de todos los trastornos hemorrágicos.

Objetivo: Utilizar las técnicas de secuenciación masiva para el diagnóstico molecular de pacientes con trastornos del fibrinógeno.

Métodos: Se analizaron 3 pacientes con trastornos del fibrinógeno: Paciente 1, con afibrinogenemia congénita, que presentó una hemorragia intracraneal y trombosis mesentérica y portal. Se estudió un familiar sano del paciente 1. Dos con disfibrinogenemia: paciente 2 que no presentaba clínica. El paciente 3 con diátesis hemorrágica severa post parto, ictus isquémico y trombosis arterial femoral. Se determinaron los niveles de fibrinógeno mediante método de Clauss Liquid FibR (Stago) y los niveles antigénicos por inmunodifusión radial con NOR-Partigen Fibrinogen (Siemens). Se realizó secuenciación masiva mediante el protocolo de NONACUS versión v1.2.1 "Cell 3TM Target, Cell Free DNA Target Enrichment for Next Generation Sequencing (Illumina sequencers)" con un panel específico de Hemostasia que incluye los genes FGA, FGB y FGG y con el equipo Secuenciador NextSeqR (Illumina). Las variantes genéticas se confirmaron por secuenciación directa con el método de Sanger con el diseño de primers adecuados y con el dispositivo 3500, Applied Biosystems.

Resultados: Se realizó estudio fenotípico funcional y antigénico del fibrinógeno (Tabla I). El paciente 1 mostró afibrinogenemia y los pacientes 2 y 3 disfibrinogenemia. Las tres mutaciones halladas por secuenciación masiva se han encontrado en el gen FGA y se han confirmado con el método de Sanger. El análisis de secuenciación mostró como el paciente 1 tenía una mutación en homocigosis que generaba codón stop en el exón 5 del gen FGA. Se estudió un hijo que mostraba niveles normales de fibrinógeno y que era portador heterocigoto para la misma mutación. Los pacientes 2 y 3, que no presentaron parentesco familiar, tenían la misma mutación tipo missense en el exón 2 del gen FGA (Tabla I). Esta mutación ha sido identificada previamente como el Fibrinógeno Aarhus (1).

Tabla I. Resultados de niveles de fibrinógeno y de secuenciación de los genes los genes FGA, FGB y FGG				
Paciente	Fibrinógeno funcional g/L	Fibrinógeno antigénico g/L	Secuenciación masiva	Secuenciación método de Sanger
1	0,00	0,00	Homocigoto FGA c.532 C>T p.R178*	Homocigoto FGA c.532 C>T p.R178*
Familiar de 1	2,44	2,61	No realizado	Heterocigoto c.532 C>T p.R178*
2	1,77	4,80	FGA Heterocigoto FGA c.112 A>G p.R38G	Heterocigoto FGA c.112 A>G p.R38G
3	< 0,10	7,21	Homocigoto FGA c.112 A>G p.R38G	Homocigoto FGA c.112 A>G p.R38G

Conclusiones: En nuestro estudio las mutaciones descritas se han encontrado en el gen de la subunidad alfa del fibrinógeno (FGA). En todos los casos se ha confirmado el mismo resultado por el método de Sanger.

Aunque el *gold standard* para identificar mutaciones sigue siendo la secuenciación por Sanger, las técnicas de secuenciación masiva suponen un avance en el diagnóstico de trastornos que presentan una alta variabilidad genética. Analizar varios genes por el método de Sanger implica un mayor coste económico y un mayor tiempo para realizarlo.

PC-070 Análisis de pacientes con hemofilia adquirida en un centro de tercer nivel

Gómez Martínez A; García Ortego A; Pinzón Mariño S; Martín-Consuegra Ramos S; Hernández Mata C; Montaner Villalba M; Salvador Rupérez E; Moreno Carbonell M; González Gómez E; Civeira Marin M; Delgado Beltrán P; Calvo Villas JM; Fernández Mosteirín N

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La hemofilia adquirida (HA) es un trastorno de la coagulación poco frecuente cuyo impacto puede ser infraestimado por la falta de registros, el desconocimiento acerca de su manejo y su complejidad diagnóstica. Su importancia radica en la presencia de diátesis hemorrágica grave y su elevada tasa de mortalidad.

Objetivos: Analizar el perfil clínico, parámetros analíticos y terapéuticos de los pacientes diagnosticados de HA en nuestro hospital.

Pacientes y métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluye los pacientes diagnosticados de HA en el servicio de Hematología desde enero de 2008 hasta junio de 2019. Se han analizado las variables demográficas, las características clínicas, los parámetros de laboratorio y el tratamiento recibido.

Resultados: Se incluyen 8 pacientes, 6 hombres (75%) y 2 mujeres (25%) con una edad mediana de 74,8 años (extremos 47-97; DS: 14,45). Distribución de los pacientes por edad: 40-50 años (1 paciente), 50-60 años (1 paciente), 60-70 años (2 pacientes), 70-80 años (1 paciente) y > 80 años (3 pacientes). Todos presentaron episodios de diátesis hemorrágica incluyendo en el estudio 17 episodios de sangrado que se distribuyeron por localización como cutáneo en 8 ocasiones, muscular en 5, y genitourinario, abdominal, intracraneal y postquirúrgico en un sangrado aislado.

En relación con la causa de la HA, 3 pacientes (37,5%) presentaron una HA secundaria (síndrome linfoproliferativo, pénfigo ampolloso o psoriasis). En los 5 pacientes restantes no se identificó una causa desencadenante de la HA.

Los parámetros de la hemostasia mostraron una mediana de TTPa de 65,20 segundos (extremos: 53,3-160,9) y una mediana de niveles de FVIII al diagnóstico de 3% (extremos: 0,1-25). La mediana del título del inhibidor de FVIII al diagnóstico fue de 8 (extremos: 0-65) unidades Bethesda. La mediana de tiempo hasta negativización del título de inhibidor y normalización de niveles de FVIII fue de 39,5 días (extremos: 16-50).

El tratamiento erradicador del inhibidor del FVIII incluyó corticoides en todos los pacientes asociando ciclofosfamida en 4 pacientes. Se administró rituximab en 1 paciente que no respondió al tratamiento inicial.

El tratamiento de las hemorragias consistió en agentes *bypass* en 6 pacientes (5 con rFVIIa y 1 con tratamiento secuencial con FVIIa y CCPa). 6 pacientes precisaron soporte transfusional con concentrados de hematíes por anemia secundaria al sangrado.

Siete pacientes (87,5%) alcanzaron respuesta completa tras tratamiento erradicador del inhibidor del FVIII. Dos pacientes fallecieron, el primero debido a una hemorragia intracraneal en el día +5 del tratamiento erradicador y el último paciente por complicaciones de una cardiopatía previa habiendo alcanzado previamente remisión completa de la HA.

Conclusiones: El diagnóstico precoz de la HA tiene un impacto positivo en el pronóstico y la evolución clínica de la HA. La edad del diagnóstico, su asociación a otras enfermedades y el perfil clínico hemorrágico fue similar a lo descrito. El tratamiento inmunosupresor de la HA en nuestra serie consigue tasas globales de respuesta superiores al 80%. El empleo de agentes *bypass* consigue la hemostasia en la mayoría de episodios hemorrágicos sin objetivar episodios trombóticos asociados. La mortalidad en nuestra serie fue del 25%, siendo la hemorragia cerebral la causa de exitus en un paciente.

PC-071 Manejo del dolor durante la administración intravenosa en personas con hemofilia

García-Barcenilla S¹; Benedicto-Moreno C²; Caballero-Mencia N²; García-Martínez MC¹; Berruete-Moreno R²; Álvarez-Román MT¹

¹Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona

Introducción: En la actualidad, la administración del tratamiento y la determinación de los niveles de factor VIII (FVIII) se realizan por vía intravenosa. Esto conlleva dolor, incomodidad y, en ocasiones, afectación de otras esferas de la vida de las personas con hemofilia, sobre todo en población pediátrica.

Objetivos: Describir las técnicas realizadas por enfermeras para reducir el nivel de ansiedad y el dolor en los pacientes con hemofilia causado por procedimientos intravenosos en el contexto hospitalario, y como objetivo secundario obtener información sobre las intervenciones realizadas en diferentes centros que atienden personas con hemofilia (PcH) y evaluar el nivel de percepción de las enfermeras de la evaluación del nivel del dolor.

Métodos: Se diseñó una encuesta con 14 preguntas de una única opción seleccionable como respuesta. Fue distribuida por correo electrónico y WhatsApp a un grupo conocido de enfermeras de distintos centros de hemofilia de España, en octubre de 2018.

Resultados: Se obtuvieron un total de 24 respuestas de distintos centros de tratamiento para la hemofilia de España. El 95,8% consideran que es importante evaluar el dolor; sin embargo, un 37,5% consideró que no disponen del tiempo suficiente para la evaluación y registro sistemático del dolor en la consulta. Un 83,3% consideran que existe una estrecha relación entre la disminución del dolor referido por el paciente cuando se

administra el factor intravenoso y la adherencia al tratamiento prescrito. Un 83,3% de enfermeras usan más técnicas farmacológicas que no farmacológicas en la rutina diaria (Fig. 1). El 66,6% reporta que en su experiencia los pacientes que pasan en la infancia dolor o ansiedad relacionado con el proceso de venopunción, pueden superarlo con técnicas de distracción o medidas farmacológicas. El 83% intenta usar en primer lugar técnicas no farmacológicas, y luego consensuar con el hematólogo otras medidas en caso de ser necesario. La experiencia con óxido nitroso fue positiva en un 45,9% de los casos (Fig. 2). La experiencia en el uso de vibradores o gafas de realidad virtual ha sido positiva: 41,7%. Sobre la aplicación tópica de anestésicos, el 70,5% considera que reducen el dolor y la ansiedad durante la venopunción. Un total de 91,7% reporta que la aplicación de

técnicas de relajación y distracción durante la venopunción facilita el proceso (Fig. 3).

Conclusiones: Se han reportado como positivas algunas técnicas (vibradores, gafas de realidad virtual) pero no están disponibles en todos los centros, ya que un 79,2% de las enfermeras consideran que son necesarios más recursos en su centro para el manejo del dolor. Un elevado porcentaje de enfermeras están de acuerdo en la importancia de monitorizar y controlar el dolor y el impacto que éste tiene en la adherencia del paciente. El dolor tiene además un enorme impacto en la calidad de vida, la rutina diaria, emociones, sentimientos y muchos otros aspectos de las personas a veces infraestimados. Mejorar las escalas, registros, estudios, datos y protocolos es necesario para manejar el dolor y la ansiedad durante el procedimiento intravenoso en PcW.

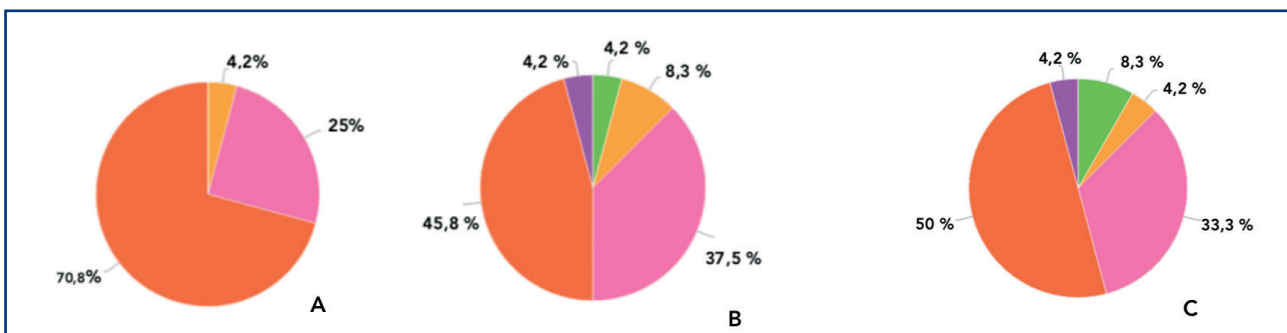


Figura 1.

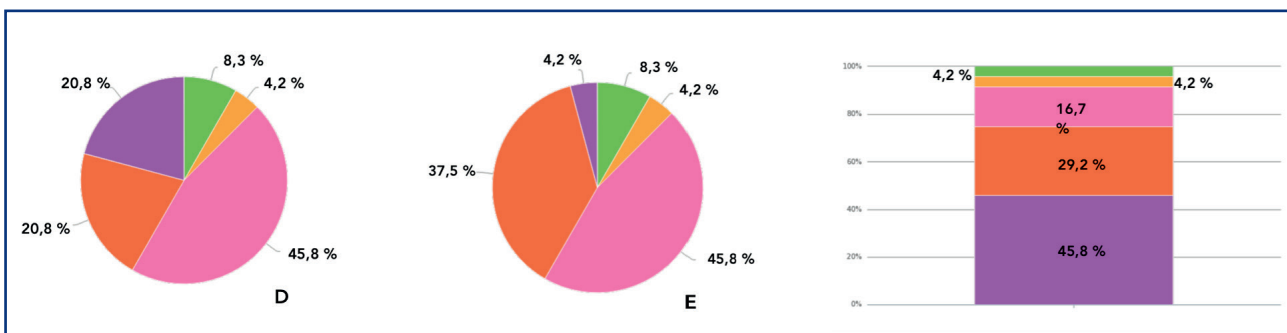


Figura 2.

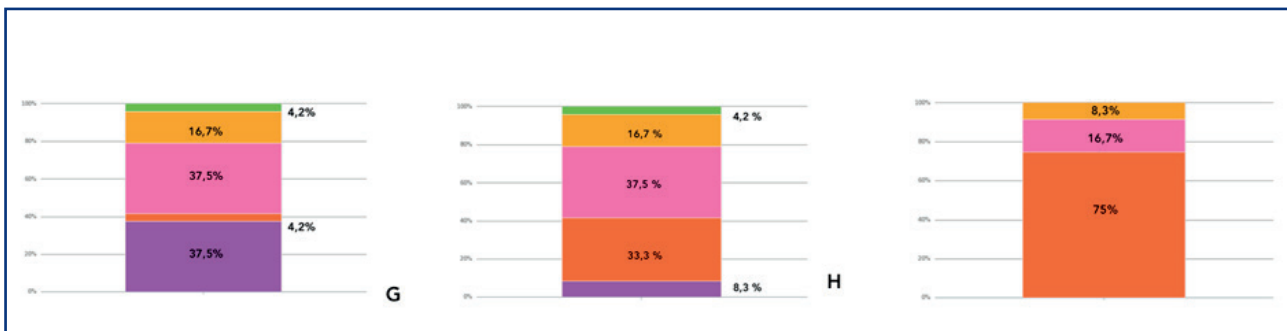


Figura 3.

PC-072 Vivir con hemofilia: el desarrollo de una app

Acuña Butta P; Cebanu T; García Barcenilla S; Justo Sanz R; Monzón Manzano E; Martín Salces M; Rivas Pollmar MI; Fernández Bello I; de la Corte H; Butta Coll N; Álvarez Román MT; Jiménez Yuste V

Hospital Universitario La Paz-IdiPaz. Madrid

Introducción: Los pacientes con hemofilia pueden tener dudas sobre su patología y en algunas ocasiones podrían enfrentarse a situaciones que no saben cómo resolver solos. Por este motivo creamos una aplicación multiplataforma iOS y Android para brindar información y dar recursos sencillos que ayuden a entender qué es la hemofilia, por qué sucede, y qué hábitos y conductas son las más adecuadas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Métodos: Utilizando información actualizada, creamos una aplicación accesible al público. El equipo sanitario del Hospital Universitario La Paz responsable del cuidado de pacientes con hemofilia, se reunió con la empresa responsable del diseño y desarrollo de app (Symed Software SL), creando un sistema vivo con los materiales de enseñanza más adecuados. Estos materiales se actualizarán a lo largo de la vida de la aplicación de forma automática.

Resultados: Desarrollamos una aplicación que muestra múltiples formatos de archivo (PDF, HTML, video y audio) con versión para tabletas y una versión "lite" para dispositivos móviles. Se incluyeron las siguientes secciones:

- Información sobre las causas de la hemofilia y el desarrollo de inhibidores: Se explica con cómics, qué es la hemofilia y cómo se diagnostica, las distintas opciones de tratamiento y cómo es el día a día de las personas con esta enfermedad.
- Material para portadores de hemofilia y consejos para su embarazo: se explican una serie de cuidados y atenciones especiales para las mujeres portadoras de una mutación en los genes que codifican al FVIII o al FIX que las puede llevar a concebir un hijo con hemofilia. También se explican las pruebas diagnósticas que existen para determinar si es portadora o si está gestando un bebé con hemofilia y cuándo es conveniente realizar estas pruebas.
- Régimen de profilaxis explicado sobre la base de la farmacocinética: Se explica mediante una animación sencilla en qué consiste la individualización de la profilaxis en el paciente y su importancia para adecuar el tratamiento a las necesidades de cada paciente (tipo de hemofilia, perfil farmacocinético, clínica hemorrágica, actividad física, etc.).
- Asesoramiento a viajeros: El hecho de viajar en sí mismo implica un cierto riesgo que se encuentra incrementado en los pacientes con hemofilia por las características especiales de su enfermedad. Nuestra App brinda las recomendaciones para preparar adecuadamente el viaje y evitar un gran número de incidencias para que los pacientes con hemofilia puedan disfrutar del viaje con tranquilidad.
- Datos de contacto para emergencias.
- Ejercicio físico recomendado: se describen mediante vídeos grabados por la técnica de rotoscopia una serie de ejercicios útiles para las personas con hemofilia con el ob-

jetivo de mantener una buena función articular, muscular y postural. También se recomienda el momento en el que es más segura la práctica de los deportes.

- Datos de asociaciones de pacientes.

Conclusiones: Esta aplicación examina estrategias efectivas para mejorar los hábitos y comportamientos de pacientes con hemofilia y sus familias. Estamos muy satisfechos con el trabajo realizado y seguiremos participando en la creación de contenido para dar vida a la APP durante mucho tiempo.

Financiación: Trabajo financiado por SOBI. NVB recibe financiación de FIS-FONDOS FEDER (PI15/01457 y CP14/00024).

PC-073 Caracterización genética por NGS de dos familias con deficiencia del factor XIII

Moret A; Zúñiga Á; Marco J; Haya S; Cid AR; Ferrando F; Blanquer A; Cervera JV; Bonanad S

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: El factor de coagulación XIII (FXIII) tiene un papel importante en la coagulación. Cataliza la formación de enlaces covalentes entre polímeros de fibrina estabilizando el coágulo hemostático. La deficiencia congénita de FXIII es un trastorno hemorrágico poco frecuente, con una prevalencia estimada de 1:2 millones de personas. Los fenotipos graves provocan hemorragias espontáneas, traumáticas y quirúrgicas, hematomas musculares y hemartrosis. El sangrado del cordón umbilical es especialmente común, y el sangrado intracraneal puede ocurrir hasta en un tercio de los pacientes sin profilaxis.

Métodos: En el presente estudio se han caracterizado dos familias con deficiencia de FXIII. La actividad del FXIII se midió con el ensayo cromogénico Berichrom FXIII (Siemens Healthcare). Para la secuenciación de nueva generación (NGS) se empleó la tecnología Illumina (NextSeq 500) y un panel de genes custom de SureSelect con tecnología de captura, Agilent Technologies. Se aplicaron filtros para eliminar de los análisis variantes en regiones no codificantes alejadas de los exones, variantes sinónimas, variantes con elevada frecuencia poblacional (MAF > 0,02) y variantes encontradas en población sana y descritas como benignas. El análisis de confirmación y los estudios de variantes en pacientes relacionados se realizaron mediante la secuenciación de Sanger.

Caso 1. Se diagnosticó deficiencia de FXIII en una niña después de un hematoma subdural postraumático a los 18 meses de edad. Entró en un régimen de profilaxis con concentrado de FXIII derivado del plasma de 20 UI/kg cada 3 semanas. Desde entonces ha sufrido pocas hemorragias, todas después de un evento traumático. La paciente tiene niveles basales indetectables de actividad del FXIII, mientras que sus padres y su hermana tienen niveles del FXIII de alrededor de 50 IU/dL. Esto es consistente con los resultados genéticos, ya que el paciente índice mostró una doble heterocigosis compuesta para las variantes c.34^a > G (p.Arg12Gly; NM_00129.3) y c.514C > T (p.Arg172Ter; NM_00129.3), ambas localizadas en el F13A1, y sus parientes eran simples heterocigotos para cualquiera de estas variantes.

Caso 2. Fue diagnosticado a la edad de 10 años después de un hematoma postraumático de pie. A los 15 años tuvo un hematoma intraorbital espontáneo. A los 25 años, tuvo una hemorragia craneal y comenzó la profilaxis con 2 U de plasma fresco congelado cada 6 semanas. La profilaxis cambió a 1500 UI mensuales de concentrado FXIII derivado del plasma. Desde entonces, ocasionalmente muestra sangrado traumático y hematomas de aparición fácil. Sus padres son consanguíneos. El caso índice mostró una actividad de FXIII muy baja (< 5,0 UI/dL), mientras que su hermana tenía niveles normales. Esto es consistente con el análisis genético, ya que el paciente índice era homocigótico para la variante F13A1 p.Arg172Ter, y no se detectaron variantes en su hermana.

Conclusión: Dos familias con deficiencia de FXIII han sido genotipadas por NGS. Se han encontrado dos variantes que afectan a la subunidad A del FXIII. Una de estas variantes, p.Arg172Ter, estaba presente en ambas familias y está reportada en la literatura. La otra variante, p.Arg12Gly, ha sido descrita por primera vez. Dado el alto riesgo de hemorrágico y manifestación temprana en pacientes con deficiencia grave de FXIII, es imprescindible una rápida confirmación genética. La tecnología NGS permite el análisis rápido y simultáneo de todas las regiones de todos los genes implicados en la patología.

PC-074 Profilaxis con emicizumab en 8 pacientes portugueses con hemofilia A grave e inhibidor

Catarino C; Rodrigues F; Pereira A; Campaniço S

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Hospital Santa Maria. Lisboa, Portugal

Introducción: Emicizumab es un anticuerpo monoclonal bi-específico que imita al FVIII y está aprobado para el tratamiento profiláctico de personas con hemofilia A.

Pretendemos evaluar la eficacia clínica y la seguridad de la profilaxis subcutánea con emicizumab, una vez a la semana, en personas con hemofilia A e inhibidores (PHAi) seguidos en nuestro centro.

Metodos: Con base en los datos clínicos, evaluamos las tasas de sangrado y la presencia de articulaciones diana, en PHAi previamente tratados, ya sea a demanda o en profilaxis con agentes de bypass (ABP), y quienes cambiaron a profilaxis con emicizumab.

Resultados: Desde enero de 2018, un total de 8 pacientes han iniciado profilaxis con emicizumab (edades 3 meses - 27 años). Tres pacientes ya se habían sometido a la inducción de tolerancia inmune (ITI) sin éxito y estaban en profilaxis con ABP. En 1 niño que también estaba en profilaxis con ABP no se realizó la ITI. Los otros 4 niños tenían una historia reciente de desarrollo de inhibidores y, por varias razones, la ITI tuvo que posponerse.

En los 4 pacientes que previamente recibieron profilaxis con ABP, la profilaxis con emicizumab resultó en una tasa de sangrado que fue significativamente más baja en un 98,75%. En los

otros 4 niños en los que emicizumab se inició poco después de la detección del inhibidor, también se observó una reducción en los episodios de sangrado. Un total de 7 pacientes no tuvieron eventos hemorrágicos tratados. El paciente adulto tuvo una hemorragia articular controlada con 4 infusiones de FVII activado recombinante (rFVIIa).

Al inicio de la profilaxis con emicizumab, se identificaron articulaciones diana en 4 pacientes. Después de un período de seguimiento entre 3 y 15 meses, no se ha podido identificar ninguna articulación diana.

No hubo eventos adversos como microangiopatía trombótica o otros eventos trombóticos.

Conclusiones: La profilaxis con emicizumab condujo a tasas significativamente más bajas de todos los eventos de sangrado, incluidos los eventos de sangrado espontáneo, articular y en la articulación diana. Independientemente del número limitado de pacientes y el período de seguimiento, la profilaxis con emicizumab mostró eficacia en la prevención de hemorragias en PHAi.

PC-075 Aplicación de las técnicas de secuenciación masiva en el diagnóstico de coagulopatías congénitas

Tirado García I; Vallvé Fornieles C; Vilalta Seto N; Romero Román L; Arús Avilés M; Carrasco Expósito M; Souto Andrés JC; Millón Caño J; Martínez Sánchez E; Quero Molina S; Mateo Arranz J

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

Introducción: El desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva (*next generation sequencing [NGS]*) está suponiendo un importante punto de inflexión en el diagnóstico genético general. Las coagulopatías congénitas suponen un reto diagnóstico ya que son enfermedades heterogéneas que se caracterizan pobremente mediante estudios plasmáticos. En la última década las técnicas de NGS son los medios más utilizados para identificar variantes genéticas patológicas en este grupo de enfermedades.

Objetivo: Diseñar un panel de genes relacionados con enfermedades hemorrágicas y con genes relacionados con la enfermedad tromboembólica.

Métodos: Extracción de ADN mediante el equipo Autopure® de Qiagen.

Diseño. Se realizó el diseño del panel de 82 genes para secuenciación masiva mediante la tecnología de Nonacus versión v1.2.1 "Cell 3TM Target, Cell Free DNA Target Enrichment for Next Generation Sequencing (Illumina sequencers)".

Secuenciación. se realizó por la técnica de secuenciación masiva (NGS) en la plataforma Mi Seq7 Next Seq de Illumina, identificando cada paciente con unos indicadores específicos del protocolo Nonacus adaptado a la plataforma de Illumina.

Las variantes genéticas se confirmaron por secuenciación directa con el método de Sanger con el diseño de primers adecuados y con el dispositivo 3500® Applied Biosystems (Life Technologies).

Análisis de los resultados se realizó con el software “Data genomics v1.9” (Genoma de referencia GRCh.37/hg19), Imegen (Valencia, España).

Resultados: Se ha diseñado un panel con 82 genes: 63 relacionados con enfermedades hemorrágicas (déficit de factores [Tabla 1a], trombocitopenias/ trombocitopatías [Tabla 1b] y otras enfermedades hemorrágicas [Tabla 1c]) y 19 relacionados con trombosis en base a paneles de genes ya publicados en la literatura (1,2). Se ha realizado el protocolo para secuenciación masiva del panel mediante la tecnología de Nonacus, versión v1.2.1. Esta tecnología se basa en una fragmentación enzimática inicial seguida de amplificaciones intermedias y posterior hibridación con sondas marcadas con biotina, específicas del panel diseñado. Se siguieron las instrucciones del protocolo Nonacus en las diferentes fases de amplificación y posterior purificación, adaptándolo al método de extracción del ADN utilizado y al tamaño de los amplicones del diseño del panel. En todos los casos la secuenciación masiva y el posterior análisis de los resultados de los 82 genes mostró una profundidad superior al 50% y una elevada cobertura. Las variantes genéticas posiblemente patogénicas se confirman en todos los casos por secuenciación directa con el método de Sanger con el diseño de primers específicos en cada caso y con el dispositivo 3500, Applied Biosystems (Life Technologies).

F12	MCFD2	FGG
F11	F13A1	KLKB1
F10	F13B	GGCX
F7	FGA	VKORC1
F5	FGB	SERPINE1
PLG	KNG1	F2

GP1BA	MYH9	GF1B
GP1BB	P2RY12	HPS1
GP5	PLA2G4A	HPS4
GP9	GP6	HPS3
ITGA2B	AN06	HPS6
ITGB3	NBEAL2	HPS6
AP3B1	RBM8A	ANKRD26
HPS7/DTNBP1	TUBB1	CYCS
HPS8/BLOC1S3	FLI1/EWSR2	NBEA
PLAU	TBXAS1	STXBP5
HOXA11		

SELP	APP
ORM1	CST3
PL0D1	ABCC6
COL3A1	ACVRL1
COL4A1	SMAD4
COL4A1	ENG
JAM3	SERPINF2

Conclusiones: Las técnicas de secuenciación masiva suponen un avance en el diagnóstico de trastornos que presentan una alta variabilidad genética. Además, estas técnicas permiten procesar un gran número de pacientes y de genes simultáneamente reduciendo tiempo y costes económicos en el diagnóstico. El panel diseñado para 82 genes presentó una buena sensibilidad y especificidad al confirmarse en todos los casos las variantes probablemente patogénicas por el método de Sanger.

Tratamiento antitrombótico

PC-076 Preferencias de tratamiento de los pacientes tratados con ACOD en la toma de decisión en España

García Ruiz MA¹; Gavín Sebastián O²; Marzo Alonso C³; Grandes Ibáñez J⁴; Curcio Ruigómez A⁵; Arístegui R⁶; González M⁶; Cerezo-Manchado JJ⁷

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ²Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. ³Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. ⁴Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo, Pontevedra. ⁵Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid. ⁶Daiichi Sankyo España. Madrid. ⁷Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia

Introducción: El posicionamiento de los actuales Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACOD), según el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT), se centraría, entre otros factores, en pacientes con buen cumplimiento terapéutico. Según esto, sus preferencias posológicas serían consideraciones importantes para la selección del ACOD. El presente estudio identifica las prioridades y preferencias de tratamiento de los pacientes tratados con ACOD en España.

Métodos: Estudio observacional, no intervencionista, transversal y multicéntrico (25 centros), en España. Se incluyeron

pacientes adultos, tratados con ACOD =6 meses, según práctica clínica habitual. Los pacientes fueron distribuidos en 3 grupos, según preferencia de toma de medicación: (A) toma única con agua, (B) toma única con alimento, (C) dos tomas diarias. El estudio fue clasificado como EPA-OD y aprobado, al menos, por el CEIC de referencia. Todos los pacientes incluidos otorgaron su consentimiento escrito y respondieron a la encuesta de estudio. Tanto la importancia como la satisfacción se valoraron en escalas de 10 puntos.

Resultados: Participaron 335 pacientes (332 válidos), de los que 202 (60,8%) y 72 (21,7%) preferirían una toma única diaria (A y B, respectivamente). El 51,5% de los pacientes eran varones y su media de edad (DE) fue de 73,7 años (10,7). Aunque el 63% de los pacientes vive acompañado, suele ser autónomo en cuanto a toma del ACOD (83% de los pacientes). El 45,2% de los pacientes cuenta con apoyo de cuidador, generalmente informal (90,9%). Los pacientes tienen un perfil poco activo (poco o nulo ejercicio físico; 81,3%), suelen tener comorbilidades asociadas (80,7%), riesgo cardiovascular de 3,5 (1,3) según escala CHA2DS2-VASc y se encuentran polimedicaos con una media de 6,6 medicamentos diarios (3,3). El tiempo medio de tratamiento con ACOD fue de 23,8 (18,1) meses y en el 44,0% de los casos no habían recibido tratamiento previo. Los pacientes otorgaron la máxima importancia a la prevención de hemorragia mayor (7,3 puntos), seguido de la posible aparición de hemorragias leves (5,6 puntos). En tercer lugar, con 5,6 puntos se situó la posología del fármaco, seguida por el riesgo de interacciones (5,2) y la facilidad para tragar (5,1). Aunque la satisfacción con el tratamiento es muy alta (9,0 puntos), solo el 41,0% de los pacientes reciben un ACOD acorde con sus preferencias de tratamiento (el 48,9% de los pacientes que prefieren una toma única estarían tratados con dos tomas diarias).

Conclusiones: Menos de la mitad (41,0%) de los pacientes tratados con ACOD lo hacen de acuerdo con sus preferencias. Aunque la principal prioridad de los pacientes se centra en eficacia y seguridad (riesgo hemorrágico), la pauta posológica es el tercer atributo en importancia, alineado con los criterios incluidos en las principales guías clínicas. Tras el criterio clínico, la posología del ACOD y preferencia del paciente, deberían ser elementos clave para la toma de decisión, pudiendo valorarse incluir este manejo de este parámetro en los actuales algoritmos de decisión terapéutica.

Financiación: El estudio ha sido financiado por Daiichi Sankyo España y coordinado por IQVIA.

PC-077 Factores que afectan a la adherencia del tratamiento anticoagulante oral. Una revisión bibliográfica

Juan Gil J¹; de Moya Romero JR²; Martínez Sabater A²; Ballestar Tarín ML²; Martí Sáez E³; Sánchez Salinas M³; Navarro Cubells B³; Valera Llopis R⁴

¹Cruz Roja. Valencia. ²Departamento de Enfermería y Podología. Universidad de Valencia. Valencia. ³Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

⁴Departamento de Enfermería y Podología. Universidad de Valencia. Universidad Europea de Valencia. Valencia

Introducción: Los fármacos anticoagulantes orales (AO) tienen como principal indicación prevenir los eventos tromboembólicos derivados de la fibrilación auricular (FA), de la trombosis venosa profunda o de la sustitución mecánica de una válvula cardíaca. Encontramos dos grandes grupos: los antivitamina K (AVK) y los anticoagulantes de acción directa (ACOD). Se sabe que no se obtienen los beneficios esperados de estos tratamientos si no hay una correcta adherencia al fármaco. Se conoce que la falta de adherencia se ve acentuada en las enfermedades crónicas que o bien los síntomas son silentes, o no tienen. Es por ello que en el paciente anticoagulado la baja adherencia influye negativamente en las tasas de trombosis. Conocer factores que influyen en la adherencia de los AO es importante para la elección de fármaco. Individualizar el tratamiento a características clínicas y sociales, es una estrategia para facilitar a la población anticoagulada una alternativa que potencie un correcto manejo y cumplimiento terapéutico del AO, con el objetivo de minimizar efectos secundarios y aumentar la efectividad del AO elegido para cada caso.

Material y métodos: Para la elaboración de la revisión bibliográfica se utilizaron las bases de datos de: EMBASE, SCOPUS, Cinhal, Cochrane y Pubmed. La búsqueda se realizó desde marzo a abril de 2018. Para la estrategia de búsqueda los términos MESH utilizados en todas las bases fueron: "Adherence" AND "Oral Anticoagulants." Los criterios de inclusión fueron: estudios en inglés, español o francés tanto internacionales como nacionales de acceso completo y gratuito con el fondo bibliotecario de la Universidad de Valencia, en pacientes mayores de 18 años, hombres o mujeres, que en título o resumen aparecieran las palabras clave y que, nos aportaran algún factor que influía en la adherencia y/o que nos aportara tasas de adherencia. Los artículos fueron analizados metodológicamente y clasificada sus grados de recomendación por los criterios del *Oxford Center for Evidence-Based Medicine (CEBM)*.

Resultados: De un total de 10.504 artículos, se recuperaron finalmente 225 artículos procedentes de las diversas bases de datos que cumplían los criterios de inclusión. Tras revisión por pares de título, resumen y tras análisis de texto completo se seleccionaron 19 artículos. De estos, 3 de ellos poseían nivel de evidencia 1 y grado de recomendación A, 7 con un nivel de evidencia 2 y grado de recomendación B y 9 con grado de recomendación D y muy baja calidad metodológica. Se elaboraron tablas por artículo explicando tipo de estudio, material y método, nivel de evidencia, objetivos, resultados, conclusiones y nivel de recomendación CEBM. Los programas educativos en AO se mostraron como la intervención con mayor evidencia científica sobre la adherencia al tratamiento farmacológico y como consecuencia la disminución de eventos tromboticos en esa población. Se identificaron los términos de paciente experto, educación, tipo de dosis, monitorización y factores sociodemográficos, como variables a tener en cuenta en la influencia en la adherencia del paciente con AO (Fig. 1) (Tablas I y II).

Conclusiones: La experiencia previa, la educación, la monitorización rutinaria, una mayor edad, el género femenino y las comorbilidades afectan positivamente a la adherencia al tratamiento anticoagulante mientras que, otros factores como el empleo y la dosis única del fármaco no hay evidencia de calidad para confirmar si tienen influencia sobre la adherencia de la AO.

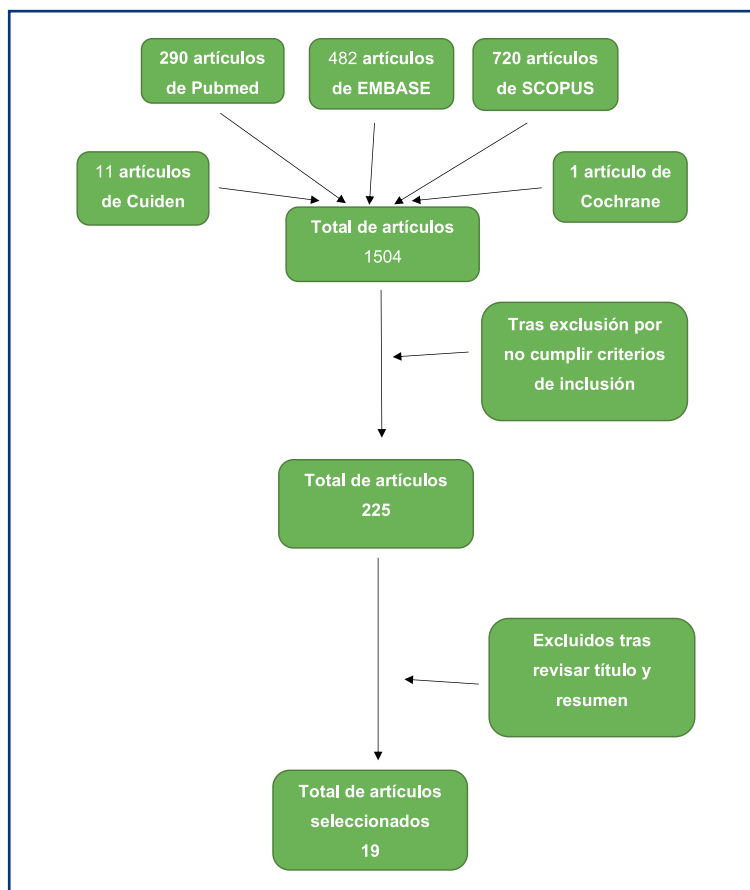


Figura 1.

Tabla I. Resultados				
Autores/as y año	Material y método	Objetivos	Resultados	Conclusión
Borne, et al. (2017)	<p>Estudio de cohortes retrospectivo</p> <p>Muestra: 2282 pacientes pertenecientes al <i>VA health care</i></p> <p>La tasa de adherencia se obtuvo a través del PDC, la de mortalidad a través del <i>VA vital status</i> y la tasa de ACV a través del ICD-9CM</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes que habían iniciado el tratamiento con los ACOD durante el 2010-2015, diagnosticados/as de FA con un CHA2DS-VASc mayor o igual a 2.</p>	<p>Determinar la adherencia al dabigatrán, rivaroxabán, apixabán a través de la proporción de días cubiertos (PDC)</p> <p>Evaluar los factores asociados a la falta de adherencia</p> <p>Evaluar la asociación entre la baja adherencia y los eventos adversos como los eventos tromboembólicos o la muerte</p>	<p>La proporción de pacientes no adherentes que obtuvieron fue de un 28,8% para dabigatrán, 25% para rivaroxabán y 22,8% para apixabán</p> <p>Factores asociados con una buena adherencia fueron la edad, la hipertensión, diabetes y ACV. Con una baja adherencia se asoció el ser hombre, no tener techo y padecer de depresión</p> <p>Se determinó la asociación entre baja adherencia y mayor riesgo de muerte o evento tromboembólico</p>	<p>Más de ¼ de los/las pacientes con ACOD son poco adherentes.</p> <p>Las diferencias en adherencia entre ACOD no fue estadísticamente relevante</p> <p>Los eventos adversos y la mortalidad se relacionan con la adherencia al tratamiento</p> <p>Se necesita identificar a los/las no adherentes y las intervenciones necesarias para implementar la adherencia</p>

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (Cont.). Resultados				
Autores/as y año	Material y método	Objetivos	Resultados	Conclusión
Maura, et al. (2017)	<p>Estudio de cohortes retrospectivo</p> <p>Muestra: 22 267 pacientes de la base de datos del sistema de salud francés</p> <p>La adherencia se calculó mediante el PDC</p> <p>Criterios de inclusión: iniciaran tratamiento con dabigatrán o rivaroxabán, que estuvieran tratados para la Fa no valvular y que contaran con un seguro 4 años previo al estudio y durante el año de seguimiento</p>	<p>Estimar 1 año de adherencia a los ACOD y evaluar la posible asociación entre características de los/las pacientes y las tasas de adherencia</p>	<p>La adherencia al dabigatrán fue de un 53,3% y un 59,9% al rivaroxabán</p> <p>La adherencia era mayor entre aquellos/as pacientes con mayor edad y con casos previos de eventos tromboembólicos sin una enfermedad coronaria isquémica</p>	<p>La adherencia los ACOD es baja y puede ser debido a la poca monitorización que se requiere</p> <p>La adherencia al TAO sigue siendo un reto para los/las profesionales de la salud</p> <p>Es necesaria la educación para enseñar los beneficios de una buena adherencia</p>
Patel, et al. (2016)	<p>Estudio de cohorte retrospectivo</p> <p>Muestra: 110 pacientes pertenecientes a los registros de la clínica de anticoagulación de mayo en Scottsdale</p> <p>Se les envió una encuesta de 20 preguntas que incluían la escala de 8 ítems de Morisky-Green</p> <p>Criterios de inclusión: mayores de 18 años, que tomaran algún ACOD entre 2011 y 2013.</p>	<p>Comparar las tasas de adherencia entre los ACOD y la Warfarina a través de la escala de Morisky de 8 ítems</p> <p>Demostrar la hipótesis de que una mayor monitorización y más visitas a los/las profesionales de salud incrementarían la adherencia a los ACOD</p>	<p>Los ACOD obtuvieron un 32% de adherencia y la Warfarina un 34%. La diferencia de tasas entre éstos no fue estadísticamente significativo</p> <p>Un mayor conocimiento sobre qué hacer cuando se omite una dosis se vio que afectaba positivamente a la adherencia.</p>	<p>Obtuvieron un mayor porcentaje de adherencia a la warfarina que otros estudios previos y puede ser debido a una mayor alfabetización en salud, mayor nivel económico y más tiempo con el tratamiento</p>
Vinereanu, et al. (2017)	<p>Estudio experimental aleatorizado por conglomerados prospectivo</p> <p>Muestra: 2281 pacientes</p> <p>Criterios de inclusión: tener una FA y tener una indicación para tomar anticoagulación oral</p>	<p>Evaluar el impacto de la intervención educativa personalizada sobre el uso de los fármacos anticoagulantes durante 1 año comparado con la atención a pacientes anticoagulados/as habitual</p> <p>Evaluar el efecto sobre la persistencia en la toma del fármaco y el impacto sobre los resultados clínicos</p>	<p>Aumentó de manera significativa la proporción de pacientes tratados con anticoagulantes orales</p> <p>Se observó que se redujeron el número de eventos tromboembólicos en el grupo intervención</p>	<p>La intervención educativa mejoró el manejo de los anticoagulantes orales</p> <p>De manera sencilla se desarrolló una intervención que fue efectiva y que se puede poner en práctica en países con unos ingresos medianos</p>
Yao, et al. (2016)	<p>Estudio de cohortes retrospectivo</p> <p>Muestra: 64661 pacientes</p> <p>Los datos se extrajeron de bases de datos de seguros privados de EE. UU</p> <p>Criterios de inclusión: tener una FA, haber iniciado tratamiento con Warfarina o algún ACOD excepto edoxabán entre 2010 y 2014</p>	<p>Determinar la adherencia a los ACOD</p> <p>Determinar la asociación entre la interrupción, temporal o permanente, del tratamiento anticoagulante y el riesgo de sufrir un evento tromboembólico o hemorragia</p>	<p>La adherencia al tratamiento anticoagulante es subóptima</p> <p>La interrupción del tratamiento incrementa el riesgo de un evento tromboembólico en los pacientes no adherentes de alto riesgo</p>	<p>La adherencia a los ACOD es baja</p> <p>Los/las profesionales de la salud deben hacer un estrecho seguimiento de los/las pacientes con un riesgo alto de sufrir un evento tromboembólico para evaluar y disminuir las tasas de no adherencia</p>

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (Cont.). Resultados				
Autores/as y año	Material y método	Objetivos	Resultados	Conclusión
<i>Polymeris, et al.</i> (2016)	<p>Estudio exploratorio</p> <p>Muestra: 251 pacientes</p> <p>Los datos se extrajeron del registro de nuevos anticoagulantes en pacientes con ACV isquémico</p> <p>La adherencia fue valorada mediante entrevistas estructuradas y cuantificada mediante la proporción de dosis prescrita tomada</p> <p>Criterios de inclusión: ser mayor de 18 años, haber tenido un evento tromboembólico derivado de la FA y estar tratado/a con anticoagulantes orales</p>	<p>Determinar la frecuencia y los determinantes de la adherencia a los AVK o ACOD</p>	<p>Las tasas de adherencia eran notablemente altas. El 78,4% del total eran adherentes. De este total 195,4% de la muestra se encontraba entre el rango de adherencia del 95% y el 97,2 en el rango de 80%</p> <p>No hubo diferencias entre AVK y ACOD</p> <p>La adherencia al tratamiento se asociaba con el uso de anticoagulantes anteriormente, con la supervisión de un/a cuidador/a a la hora de tomar los medicamentos, con la dependencia funcional al fármaco y con el total de pastillas que se tienen que tomar al día</p>	<p>La tasa de adherencia que obtuvieron fue alta a comparación de otros estudios</p> <p>Los/las pacientes que toman por primera vez fármacos anticoagulantes, que se autoadministran la toma y que tienen poca medicación diaria, tienen mayor riesgo de no ser adherentes por lo que se beneficiarían más de las intervenciones educativas</p>
<i>Drouin, et al.</i> (2017)	<p>Estudio transversal</p> <p>Muestra: 64 pacientes</p> <p>Para medir la adherencia se utilizó la escala de Morisky-Green de 8 ítems</p> <p>Se realizaron entrevistas para obtener información sobre el tratamiento y los factores implicados en la baja adherencia</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes mayores de 65 años con FA no valvular con tratamiento anticoagulante oral</p>	<p>Evaluar el nivel de adherencia al tratamiento anticoagulante oral</p> <p>Estudiar los factores involucrados en esta adherencia</p>	<p>Un 88% dentro de los AVK y un 71% en los ACOD se consideraron cumplidores. No hubo diferencias estadísticamente significativas</p> <p>Como factores favorecedores de la adherencia se encuentran el conocimiento del motivo de la terapia anticoagulante, tener una puntuación alta en el CHA2DS2-VASc</p> <p>Haber tenido un ACV previo, un accidente isquémico transitorio o una hemorragia no parecen ser factores relacionados con la adherencia</p> <p>Como motivos de la falta de cumplimiento expusieron el olvido como razón principal</p>	<p>La adherencia extraída del cuestionario muestra una adherencia superior a la del resto de los estudios</p>

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (Cont.). Resultados				
Autores/as y año	Material y método	Objetivos	Resultados	Conclusión
Manzoor, et al. (2017)	<p>Estudio de cohortes observacional retrospectivo</p> <p>Muestra: 66090 pacientes de la base de datos de "Truven Health MarketScam Commercial and Medicare Supplemental"</p> <p>La adherencia al tratamiento se midió mediante la PDC</p> <p>Criterios de inclusión: mayor de 18 años con FA, y con una o más prescripciones de ACOD entre el 2009 y 2013</p>	<p>Evaluar los patrones de la adherencia al tratamiento en un grupo de pacientes que toma por primera vez ACOD versus otro con experiencia</p>	<p>El 46,6% de la muestra pertenecía al grupo novel y un 53,4% al grupo con experiencia</p> <p>En los dos grupos, la adherencia y la persistencia al tratamiento son subóptimas además de ir decreciendo en el tiempo, aunque en el grupo novel las tasas son más bajas respecto al experimentado</p> <p>A los 6 meses la adherencia era de un 72,3% (grupo novel) contra 83,3% (grupo experimentado)</p>	<p>Los/las pacientes con experiencia previa en la toma de anticoagulantes orales mejoran la adherencia y persistencia comparados con aquellos/as que los toman por primera vez</p> <p>Se debe considerar como un factor importante la experiencia de la persona o la falta de ella en la toma de los anticoagulantes orales</p> <p>Además, una mayor edad y mayor número de recetas incrementan la adherencia mientras que un mayor número de enfermedades y ser primerizo/a son predictores de una peor adherencia</p>
Castellucci, et al. (2015)	<p>Estudio transversal.</p> <p>Muestra: 500 pacientes del hospital Ottawa entre 2012 y 2013</p> <p>La adherencia fue evaluada a partir de la escala de Morisky-Green de 4 ítems</p> <p>Criterios de inclusión: con tratamiento anticoagulante oral (Warfarina, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) para la trombosis arterial o venosa</p>	<p>Evaluar la adherencia de los/las pacientes con tratamiento anticoagulante</p> <p>Evaluar las características de los/las pacientes que favorecen la adherencia.</p>	<p>Un 73,8% tomaba Warfarina mientras que un 26,2% los ACOD. Dentro de este grupo el rivaroxabán se usaba en un 78,5%, el dabigatrán un 20% y el apixabán un 1,5%</p> <p>Una adecuada adherencia se encontró en el 56,2% de los/las pacientes con Warfarina y un 51,1% para los ACOD</p> <p>Las características de los/las pacientes que favorecían la adherencia era el género femenino, una mayor edad, y la toma adicional de otros medicamentos</p>	<p>La tasa de adherencia se considera baja ya que sólo la mitad de los/las pacientes toman su medicación adecuadamente</p> <p>Los/las profesionales deben recalcar los riesgos que conlleva una mala adherencia al tratamiento</p>
Barmano, et al. (2016)	<p>Estudio prospectivo no aleatorizado</p> <p>Muestra: 322 pacientes procedentes del Hospital Ryhov en Suecia</p> <p>El grupo intervención (146 pacientes) recibiría un programa de atención estructurada mientras que el control (176 pacientes) la atención usual</p> <p>Para medir la salud física y mental se utilizó el cuestionario "Medical Outcomes Study (MOS)" de 36 ítems, para valorar las tasas de ansiedad y depresión se utilizó la "Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)" y para medir los síntomas derivados de la arritmia se utilizó el cuestionario "Arrhythmia-specific"</p> <p>Criterios de inclusión: mayores de 18 años que fueron a urgencias debido a la FA</p>	<p>Conocer si una atención estructurada incrementa la adherencia a las guías de práctica clínica y la calidad de vida relacionada con la salud y disminuye la cantidad de síntomas, ansiedad y depresión</p>	<p>Las tasas de ansiedad antes de empezar la intervención fueron de un 75% en el grupo intervención y 79% en el grupo control. Las tasas de depresión fueron de un 81% y 86% para el grupo intervención y control respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas</p> <p>La adherencia a las guías de práctica clínica se mejoró en el grupo intervención.</p>	<p>Con una atención estructurada se mejoró la adherencia a la guía de práctica clínica, se redujeron los síntomas específicos de una arritmia y se redujo la ansiedad en el grupo intervención mientras que las tasas de depresión no sufrieron cambios estadísticamente significativos</p>

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (Cont.). Resultados				
Autores/as y año	Material y método	Objetivos	Resultados	Conclusión
Rolls, et al. (2017)	<p>Estudio transversal</p> <p>Muestra: 48 pacientes</p> <p>El conocimiento sobre la anticoagulación se evaluó mediante la "Anticoagulation knowledge tool (AKT)", la alfabetización en salud mediante la "short test of functional health literacy" y la adherencia mediante el test de 8 ítems de Morisky</p> <p>Criterios de inclusión: mayores de 18 años, estar diagnosticados/as de FA no valvular, tomar Warfarina o ACOD y ser capaces de dar el consentimiento informado</p>	<p>Establecer la relación entre la alfabetización en salud, las conductas adherentes y el conocimiento sobre la medicación</p> <p>Evaluar la fuerza entre el conocimiento y la alfabetización en salud</p>	<p>Se observó una correlación entre las conductas adherentes, el conocimiento de la medicación y la alfabetización en salud</p> <p>Al estar conectados se deberían considerar como unidad a la hora de manejar a pacientes con tratamiento anticoagulante</p>	<p>Se demostró la relación entre las tres variables.</p> <p>Se remarcó la falta de conocimiento del tratamiento, el comportamiento inadecuado y la poca alfabetización en salud</p> <p>La adherencia se tiene que mejorar a través de la enseñanza individual sobre la enfermedad y sobre su medicación</p> <p>Sugieren que los/las pacientes con ACOD deberían llevar un mayor seguimiento por parte de los/las profesionales de salud para asegurar su adherencia</p>
Labovitz, et al. (2017)	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Muestra: 28 pacientes</p> <p>El grupo control fue monitorizado por la plataforma de inteligencia artificial y el grupo control</p> <p>La adherencia fue medida mediante el conteo de las pastillas tomadas y mediante concentraciones del fármaco en plasma</p> <p>Criterios de inclusión: ACV isquémico con tratamiento anticoagulante oral</p>	<p>Evaluar la adherencia al tratamiento a través de la monitorización mediante la inteligencia artificial</p>	<p>El porcentaje de adherencia obtenido mediante el conteo de las pastillas fue de un 97,2% para el grupo intervención y de un 90,6% para el grupo control</p> <p>La adherencia a los ACOD en las 19 personas que lo tomaban fue de un 96,4% para el grupo intervención y un 90,9% para el grupo control</p>	<p>Se demostró el potencial de la monitorización diaria mediante la inteligencia artificial para mesurar y maximizar la adherencia ya que la mejoró en un 67% en pacientes con ACOD del grupo intervención</p>
Gorst-Rasmussen, et al. (2015)	<p>Estudio de cohortes</p> <p>Muestra: 2960 obtenidos del enlace del registro nacional danés de prescripciones, del registro nacional danés de pacientes y del sistema de registro civil danés</p> <p>Para medir la adherencia se utilizó el PDC</p> <p>Criterios de inclusión: diagnosticados/as de FA no valvular durante 2011 a 2013 y únicamente con tratamiento con dabigatrán</p>	<p>Describir la adherencia al dabigatrán</p> <p>Caracterizar a los/las pacientes no adherentes a este fármaco</p>	<p>Durante el primer año de uso del dabigatrán, el 75% fue adherente durante el 80% de este tiempo</p> <p>Los/las pacientes con un CHA2DS2-VASc mayor o igual a 2 es más adherente</p> <p>Las tasas de adherencia calculadas a partir del PDC fueron del 83,9%</p> <p>Las mujeres son más adherentes que los hombres</p>	<p>La tasa de adherencia sigue siendo baja comparada con otros estudios.</p> <p>El contacto más frecuente con los/las profesionales de la salud puede incrementar la adherencia</p> <p>Los/las pacientes con un riesgo mayor o igual a 2 tienen mejor adherencia</p>

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (Cont.). Resultados				
<p>Rodríguez-Duarte. (2013)</p>	<p>Estudio analítico, prospectivo y transversal</p> <p>Muestra: 297 pacientes pertenecientes a la clínica de anticoagulantes del instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez</p> <p>Para obtener los datos se utilizó un instrumento validado con 42 ítems tipo Likert, en cuatro dimensiones: factor socioeconómico, terapia, proveedor y sistema de salud y paciente</p> <p>Criterios de inclusión: mayores de 18 años, con tratamiento anticoagulante oral</p>	<p>Determinar el riesgo existente entre los/las pacientes con cardiopatías para no adherirse al tratamiento anticoagulante oral</p> <p>Analizar los factores que influyen en la adherencia</p>	<p>Un 23,2% de la población se encontró entre el riesgo medio y alto de no adherirse al tratamiento</p> <p>Factores que pueden influir para no adherirse al TAO: factores socioeconómicos, factores relacionados con el/la paciente (educación, creencias...), con el tratamiento (dosificación, frecuencia...) y con el sistema de salud</p>	<p>El fundamental considerar el nivel educativo de los/las pacientes para una correcta educación en salud</p> <p>El factor que más puede dificultar la adherencia es el socioeconómico</p> <p>La enfermería es parte fundamental del control y seguimiento de los/las pacientes anticoagulados/as</p>
<p>Emren, et al. (2017)</p>	<p>Estudio transversal multicéntrico</p> <p>Muestra: 2738 pertenecientes a 45 centros de las regiones de Turquía entre 2015 y 2016</p> <p>La adherencia se evaluó mediante la escala de 8 ítems de Morisky</p> <p>Criterios de inclusión: mayor de 18 años, tratado/a con ACOD debido a una FA por más de 3 meses</p>	<p>Evaluar la tasa de adherencia en la población turca</p> <p>Describir los factores asociados a una mala adherencia y la relación entre la no adherencia a los ACOD y los eventos tromboembólicos y hemorragias</p>	<p>Un 44% tomaba dabigatrán, un 38% rivaroxabán y un 18% apixabán</p> <p>La adherencia en la población turca es de menos del 50%</p> <p>Esta baja adherencia se asocia a tasas mayores de eventos tromboembólicos y hemorragias</p> <p>La dosis única tiene es más beneficiosa para la adherencia</p> <p>Factores como el nivel educativo, el estado sociocultural y el conocimiento sobre su enfermedad afecta positivamente a la adherencia</p> <p>Factores como el número de fármacos, enfermedades adicionales y desórdenes psiquiátricos disminuyen la adherencia</p>	<p>La adherencia era baja y diversos factores podían estar afectando</p> <p>Para mejorar la adherencia es necesario evaluar estos factores de manera personalizada elaborar y coordinar intervenciones educacionales</p>

Fuente: elaboración propia, 2018.

Tabla II. Criterios Oxford. Nivel de evidencia y grado de recomendación			
Artículos	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial	Experimental aleatorizado por conglomerados prospectivo	1	A
Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration	Cohorte retrospectiva	2	B
Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study	Cohorte retrospectiva	2	B
Assessment of Patient Adherence to Direct Oral Anticoagulant vs Warfarin Therapy	Cohorte retrospectiva	2	B
Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study	Cohortes	2	B
Direct oral anticoagulants for the management of thromboembolic disorders: the importance of adherence and persistence in achieving beneficial outcomes	Opinión de expertos	5	D
Drug Adherence in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Turkey: NOAC-TR	Transversal multicéntrico	4	D
Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients with Atrial Fibrillation	Cohorte retrospectiva	2	B
Ensuring medication adherence with direct oral anticoagulants drugs lessons from adherence with vitamin K antagonists (VKAs)	Opinión de expertos	5	D
Frequency and Determinants of Adherence to Oral Anticoagulants in Stroke Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice	Estudio exploratorio	2	B
Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. Twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence	Opinión de expertos	5	D
Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: impact of non-adherence and discontinuation	Opinión de experto	5	D
Observance du traitement anticoagulant oral chez le sujet âgé à l'ère des anticoagulants oraux directs	Estudio transversal	4	D
Real-World Adherence and Persistence with Direct Oral Anticoagulants in Adults with Atrial Fibrillation	Cohortes observacionales retrospectivo	2	B
Riesgo de no adherirse al tratamiento en pacientes cardiopatas con anticoagulación oral y análisis de los factores influyentes	Analítico, prospectivo y transversal	4	D
Structured Care Of Patients With Atrial Fibrillation Improves Guideline Adherence	Prospectivo no aleatorizado	1	A
Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale	Transversal	4	D
The relationship between knowledge, health literacy, and adherence among patients taking oral anticoagulants for stroke thromboprophylaxis in atrial fibrillation	Transversal	4	D
Using Artificial Intelligence to Reduce the Risk of Nonadherence in Patients on Anticoagulation Therapy	Ensayo clínico aleatorizado	1	A

Fuente: elaboración propia, 2018.

PC-078 Efecto de una dosis de bemiparina profiláctica en los niveles de histona citrulinada en el paciente hospitalizado con cáncer

Figueroa Mora R¹; Alfonso A¹; Marcos M¹; Tamariz E¹; Riego V¹; Villar S¹; Orbe J²; Hermida J²; Páramo JA¹; Lecumberri R¹

¹Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. ²Centro de Investigación Médica Aplicada. Área de Trombosis. Pamplona

Introducción: La asociación entre trombosis y cáncer es ampliamente conocida y son varios los mecanismos fisiopatológicos implicados en el proceso. Los NET, Neutrophil Extracellular Traps, se postulan como un novedoso marcador en la trombosis asociada a cáncer. Algunos trabajos indican que, además, podrían estar implicados en la diseminación tumoral y disfunción de órganos a distancia. Uno de los principales marcadores del proceso de formación de NET (NETosis) es la histona citrulinada (H3Cit). Varios estudios *in vitro* han demostrado que la heparina desmantela las NET a través de la liberación de las histonas del esqueleto de ADN por su gran afinidad a la misma.

Objetivo: El objetivo de nuestro trabajo es estudiar el efecto de la administración de una dosis profiláctica de bemiparina en los niveles de H3Cit en pacientes oncológicos hospitalizados con alto riesgo de TEV.

Métodos: Estudio prospectivo en el que se incluyeron adultos consecutivos con neoplasia sólida activa en estadio avanzado (III-IV), hospitalizados en la Clínica Universidad de Navarra, candidatos a recibir trombotoprofilaxis con Bemiparina 3500 UI/día. Se excluyeron los pacientes anticoagulados al ingreso. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado específico del estudio. De cada paciente se obtuvieron muestras plasmáticas seriadas (10 ml citrato + 10 ml EDTA) extraídas por venopunción en diferentes tiempos: antes de la primera dosis y a las 4h, 12 y 24 horas tras la administración de bemiparina. Para la detección de H3Cit se empleó una técnica de ELISA, utilizando el kit comercial Cell Death detection PLUS (CELLDETH-RO. Roche, Alemania).

Resultados: Se incluyeron un total de 80 pacientes entre abril de 2014 y febrero de 2017, realizándose un estudio con muestras de 64 pacientes. No se observó una correlación significativa entre la concentración basal de H3Cit y las variables clínicas y analíticas de los pacientes. Tampoco se objetivó una disminución significativa en la concentración de H3 cit en los diferentes tiempos del estudio. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes que partían de una concentración elevada de H3Cit, que se definió como $> 0,07$ U.A (n = 14), se halló una disminución significativa de los niveles a las 12 h de la administración de bemiparina (p = 0,001) (Fig. 1) (Tabla I).

Conclusiones: La administración de única dosis profiláctica de bemiparina no ha demostrado una reducción en los niveles de H3Cit plasmática en el paciente oncológico hospitalizado. No obstante, en pacientes con niveles basales elevados de H3Cit parece observarse una disminución en los niveles a las 12 horas de la administración de HBPM a dosis profiláctica. Estos resultados deben ser validados mediante el diseño de estudios dirigidos con un mayor tamaño muestral.

Financiación: Trabajo parcialmente financiado por una beca para la investigación biomédica con bemiparina de Laboratorios Farmacéuticos ROVI.

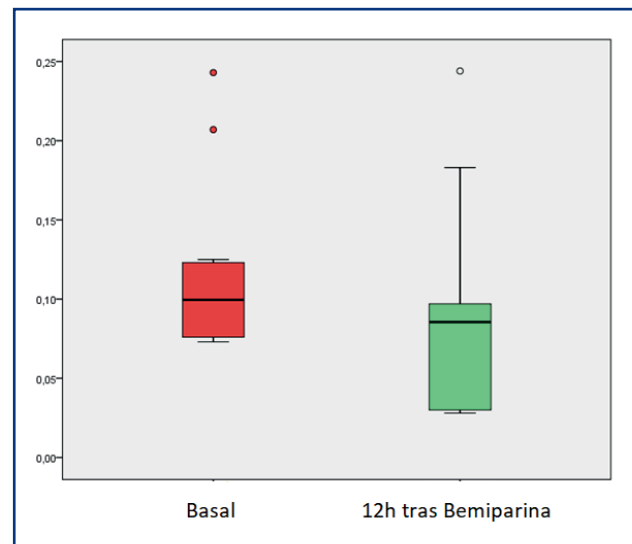


Figura 1. Resultados de la determinación de histona citrulinada basal y a las 12 horas de administración de bemiparina en pacientes con niveles basales $> 0,07$ U.A.

Tabla I. Características clínicas de los pacientes incluidos

	Total
n	80
Edad \pm DS	64 \pm 12,2
Sexo (V/M) (%)	58/22 (72,5)
Cáncer (%)	
Pulmón	10 (12,5)
Colorrectal	25 (31,5)
Gastrointestinal	11 (13,7)
Páncreas	10 (12,5)
Mama	3 (3,7)
Próstata	3 (3,7)
Nefrouinario	3 (5)
Ginecológico	6 (7,5)
Otros	9 (11,2)
Tratamiento (%)	
Quimioterapia	66 (88,5)
Inmunoterapia	5 (6,2)
Radioterapia	2 (2,5)
Ninguno actual	7 (8,7)
Motivo de ingreso (%)	
Adm. de quimioterapia	48 (60)
Infección	14 (17,5)
Control de síntomas	14 (17,5)
Observación y PPCC	4 (5)
Leucocitos $\times 10$ e 9/l	8,4 \pm 5,4
Neutrófilos $\times 10$ e 9/l	6 \pm 5,1

PC-079 Calidad de vida en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales de acción directa y dicumarínicos

Gabilondo Jalón M¹; Pereda Vicandi Á¹; Loza Aguirre J¹; Zamora Suso N¹; Caballero Gómez O¹; Álvarez Tascón A¹; Parra Salinas I¹; Méndez Navarro GA¹; Cuevas Palomares L¹; de Miguel Sánchez C¹; Oartzabal Ormategui I¹; Pérez Persona E¹; Pisón Herrero C¹; Robles de Castro D¹; Salcedo Cuesta L¹; Santamaría López A¹; Unamunzaga Cilaurren A¹; Vega González de Viñaspre A¹; Mar Medina J²; Guinea de Castro JM¹

¹OSI Araba. Vitoria. ²OSI Alto Deba. Mondragón, Guipúzcoa

Introducción: La información sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes anticoagulados es escasa, y desconocemos el impacto que los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) están teniendo en la vida real. El objetivo de este proyecto es medir la CVRS de pacientes en tratamiento con ACOD y compararlo con la CVRS de aquellos tratados con anti-vitamina K (AVK).

Métodos: Se ha llevado a cabo un estudio observacional transversal con datos de vida real obtenidos en la consulta externa del Hospital Universitario Araba, aprobado por el CEIC del Hospital y clasificado como EPA-OD por la AEMPS. Se reclutaron pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) en tratamiento anticoagulante desde al menos seis meses antes y una edad igual o superior a 18 años. Se emplearon dos cuestionarios: uno genérico para medir CVRS, el EuroQuol 5D-5L, y otro específico, el Sawicki, diseñado para medir CVRS en pacientes anticoagulados. Como variables se recogieron el tipo de tratamiento (ACOD o dicumarínicos), edad, sexo, clase social/nivel de estudios, necesidad o no de cuidador, actividad laboral, índice de masa corporal y la escala CHA2DS2-VASc. Se llevó a cabo un análisis descriptivo y un análisis multivariante con modelos lineales generalizados.

Resultados: Se ha realizado un análisis preliminar de 294 pacientes con una media de edad de 75 años y un CHA2DS2-VASc de 3,63, de los cuales 114 pacientes recibían tratamiento con ACOD y 180 con AVK. Si bien no se encontraron diferencias en las dimensiones Sawicki, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas relativas a la utilidad. Los pacientes anticoagulados con AVK presentaron una utilidad significativamente más baja que los que recibían ACOD (-0,049) ($p = 0,002$), ajustado a cada variable, y de acuerdo con las dimensiones de movilidad, cuidado personal, actividades de todos los días, dolor o malestar, y ansiedad o depresión.

Conclusiones: A la espera de completar el estudio, los pacientes anticoagulados con ACOD podrían tener una mejor CVRS.

PC-080 Trombosis primaria del injerto renal tras trasplante renal en el periodo de 2010-2018

Rodríguez Sevilla JJ¹; Díez-Feijoo Varela R¹; Román Bravo OD¹; Párraga León IG¹; Arias Cabrales C²; Crespo Martínez M²;

Andrade Campos MM¹; Mir Fontana ML²; Gimeno Vázquez E¹; Redondo Pachón MD²; Pérez Sáez MJ²; Abella Monreal ME¹; Angona Figueras A¹; Ferraro Rosset MP¹; Sánchez González B¹; Salar Silvestre A¹; Jiménez Martínez C¹

Servicios de ¹Hematología y ²Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

Introducción: El trasplante renal (TR) conlleva un riesgo de intrínseco complicaciones vasculares. La trombosis del injerto es una de las complicaciones más graves por su correlación con el fracaso del procedimiento. Los pacientes que han recibido un TR tienen una incidencia considerable de eventos tromboticos y un mayor riesgo de recurrencia después de la retirada de la anticoagulación. La trombosis de la vena renal es un evento raro en el trasplante de riñón, pero con consecuencias fatales tanto para la vida del paciente como para el injerto. Las series publicadas dan una incidencia de trombosis arterial del 0,2 a 7,5% y de trombosis venosa de 0,1 a 8,2% entre los TR.

Material y métodos: Se han incluido 695 pacientes con TR realizado entre enero de 2010 y diciembre de 2018. Se realizó una revisión retrospectiva de los episodios informados como complicaciones vasculares (hemorragia con requerimiento de intervención quirúrgica, trombosis arterial, trombosis venosa, estenosis arteria renal, aneurisma de la arteria renal) desde el momento del trasplante hasta los tres meses posteriores en todos los TR realizados en nuestro centro.

Se ha realizado un análisis univariante y multivariante para estudiar los posibles factores de riesgo relacionados, así como potenciales eventos mórbidos asociados al desenlace trombotico.

Resultados: Se detectaron 53 pacientes con episodios informados como complicaciones vasculares. La incidencia calculada de trombosis primaria del injerto renal fue del 3,8% (1,5% arterial, 2,1% venoso y 0,2% ambos). Otras complicaciones vasculares de los TR como la hemorragia que requirió de reintervención quirúrgica se observó en 4,4% o la aparición de aneurismas en 0,4%.

El análisis multivariante ajustado identificó como factores de riesgo independientes para la trombosis primaria del injerto renal: el diagnóstico previo de hipertensión ($p = 0,03$), antecedentes de trombosis venosa (renal o extrarrenal) ($p = 0,004$), nefropatía diabética tipo II del receptor ($p < 0,01$), y el estado hemodinámico del receptor ($p = 0,003$), y la ausencia de tratamiento antiagregante previo ($p < 0,001$).

La trombosis primaria del injerto renal se asoció significativamente con manifestaciones tromboembólicas extrarrenales $p < 0,0005$.

En nuestra serie no encontramos asociación entre la trombosis del injerto renal y la edad del receptor, el peso basal del paciente previo al trasplante, el número de trasplantes previos, el tipo de diálisis, el tratamiento previo al trasplante con eritropoyetina, el año en el que se realizó el trasplante, la edad del donante, el número o los vasos del injerto, el tiempo de isquemia frío o el número de transfusiones recibidas peritrasplante.

Conclusión: La trombosis primaria de injerto renal aconteció en el 3,8% de los TR. Esta trombosis puede provocar la pérdida del injerto, incluyendo una trombosis extrarrenal. Se necesitan regímenes profilácticos eficaces y seguros, especialmente para aquellos pacientes con factores de riesgo.

PC-081 Identificación de mutaciones somáticas relacionadas con hematopoyesis clonal de potencial indeterminado en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa no provocada menores de 70 años

Fidalgo Fernández MA¹; Hernández-Sánchez M¹; Benito R¹; Hernández-Sánchez JM¹; Martín-Izquierdo M¹; Miguel C¹; Santos S¹; Rodríguez-Iglesias I¹; Marín-Quílez A¹; Díaz-Martín AB¹; Simón-Muñoz AM¹; Pujante S¹; Hortal Benito-Sendín A²; Hernández-Gutiérrez R³; Jiménez Carabias R³; Rodríguez Vicente AE³; González T³; Hernández-Rivas JM⁴; González Porras JR⁵; Bastida JM⁵

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca. IBSAL. IBMCC. Universidad de Salamanca. CSIC. Centro de Investigación del Cáncer (CIC). Salamanca. ²Departamento de Pediatría. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ³Departamento de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ⁴IBSAL. IBMCC. Universidad de Salamanca. CSIC. Centro de Investigación del Cáncer (CIC). Departamento de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ⁵IBSAL. IBMCC. Universidad de Salamanca. CSIC. Centro de Investigación del Cáncer (CIC). Departamento de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Introducción: En el 50% de los casos de ETV no se conoce ningún factor precipitante o predisponente, y son clasificados como ETV no provocada. Recientemente, se ha descrito que la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) (relacionada con mutaciones somáticas que confieren una ventaja selectiva a las células madre de sangre) conlleva mayor riesgo a desarrollar neoplasias hematológicas o enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, no existen estudios que relacionen las mutaciones CHIP con ETV.

Objetivo: Analizar la presencia de mutaciones CHIP en pacientes con ETV no provocada mediante la tecnología de secuenciación masiva (NGS) y su asociación con esta enfermedad.

Pacientes y metodología: De un total de 380 pacientes con ETV diagnosticados en el Hospital Universitario de Salamanca, (base de datos internacional RIETE: Registro Informatizado Enfermedad Tromboembólica Venosa), se analizaron 70 pacientes con los siguientes criterios: 1-Edad 4 días); cirugía mayor reciente; artroplastia de cadera y rodilla; embarazo o puerperio; tratamiento estrogénico; viaje prolongado > 4-6 horas; síndrome antifosfolípido) ni factores epidemiológicos (antecedentes familiares o personales de ETV). Se descartaron otros factores: insuficiencia cardíaca; enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria sistémica; hemopatías: trombocitopenia inducida por heparina, síndromes mieloproliferativos, hemoglobinuria paroxística nocturna o trombofilias hereditarias. Se analizó el estado mutacional de las regiones más frecuentemente mutadas de 12 genes relacionados previamente con CHIP (DNMT3A, TET2, TP53, ASXL1, SF3B1, IDH1, IDH2, PPM1D, JAK2, NRAS, KRAS, GNAS) de las células mononucleadas de sangre mediante un panel personalizado de NGS (Illumina). La mediana de lecturas fue 2721, y el 95% de las regiones se secuenció > 1000 veces. Se validaron las mutaciones mediante resecuenciación dirigida de amplicones (Illumina) en sangre y saliva.

Resultados:

- El análisis preliminar de 52 pacientes con ETV no provocada reveló la presencia de 4 mutaciones somáticas en 2 genes diferentes (DNMT3A y JAK2). El 7,7% (4/52) de los enfermos presentaron una mutación somática relacionada con CHIP.
- El gen más frecuentemente mutado fue DNMT3A (5,8%; 3/52). Las 3 mutaciones fueron de truncamiento (pérdida de función de DNMT3A). Un enfermo (59 años) presentó la mutación c.G2111A (p.W704X) en el 24% de sus células sanguíneas mientras que los otros dos pacientes con 56 y 62 años presentaron las mutaciones c.2072delT (p.M691fs) y c.1675delG (p.D559fs), respectivamente, en el 2% de sus células.
- Otro enfermo (56 años) presentó una mutación de JAK2, c.G1849T (p.V617F), en el 9% de sus células sanguíneas. También presentaba esta misma mutación somática en su saliva (10%).

Conclusión: En este estudio piloto hemos identificado mutaciones somáticas relacionadas con CHIP en 4 pacientes con ETV no provocada y menores de 70 años. Serán necesarios estudios con mayor número de pacientes para determinar su incidencia y relación con ETV.GRS 1848/A/18

PC-082 Apostando por la innovación en la práctica asistencial de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV): experiencia de la unidad funcional de ETV (UFM) del Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH)

Suito Alcántara MA¹; Cabrita Touzón A²; Cerdá Sabater M¹; Paredes Marinas E²; Robayo Buitrago GI¹; Fernández Coca N²; Suriñach Caralt JM³; Bellmunt Montoya S²; Bosch Albareda F²; Santamaría Ortiz MA¹

¹Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología, y Servicios de ²Cirugía Vasculosa y ³Medicina Interna. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: La trombosis venosa profunda (TVP) es una entidad de manejo multidisciplinar de la que existen pocos modelos de gestión en práctica clínica habitual que mejoren el "almost-perfect flow patient", generándose múltiples visitas por diferentes especialistas y pruebas innecesarias que no siempre mejoran la calidad asistencial. En el HUVH se ha constituido la unidad funcional de ETV, formada por la Unidad de Hemostasia y los Servicios de Cirugía Vasculosa (CxVasc) y Medicina Interna (MI), con un diseño centrado en las necesidades del paciente y su posible impacto en el pronóstico de la TVP.

Métodos: Entre enero de 2017 y diciembre de 2018 se ha puesto en marcha un estudio observacional unicéntrico y prospectivo con el objetivo de registrar los pacientes diagnosticados de TVP que se derivan a la UFM de forma estandarizada. El circuito innovador UFM (Fig. 1) se basa en: 1.º diagnóstico e inicio de tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM)

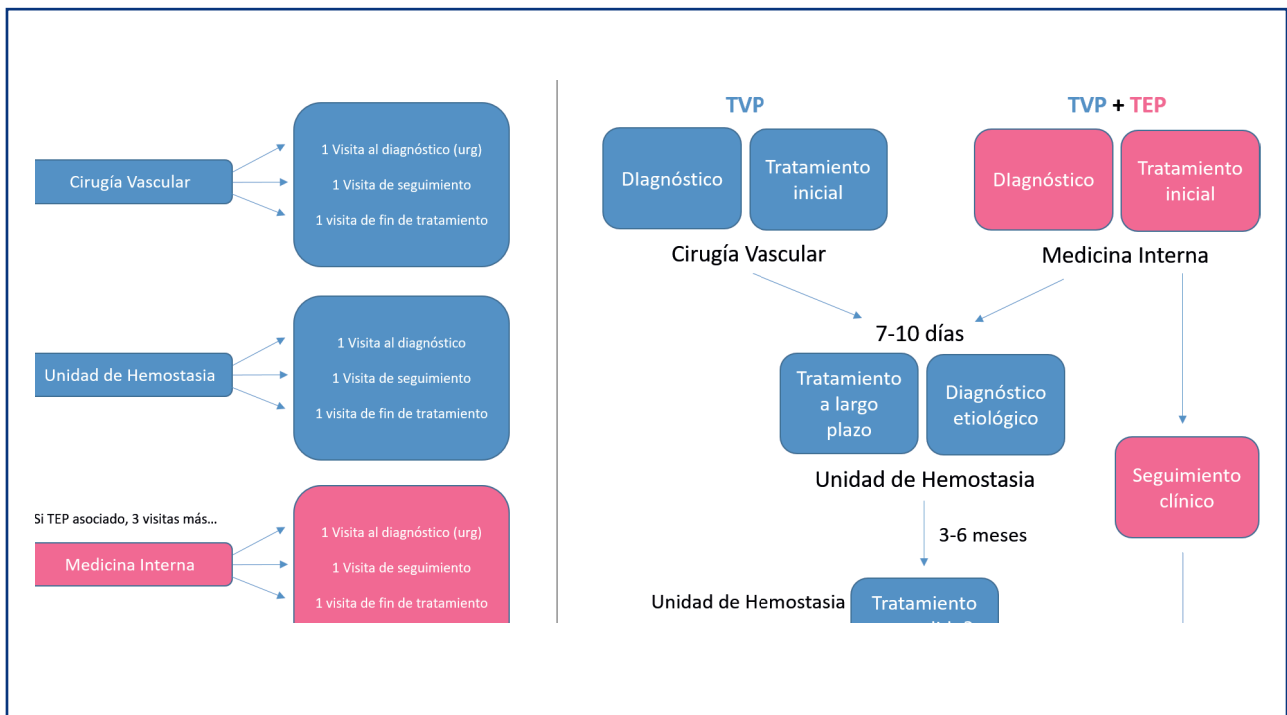


Figura 1. Circuito de la unidad funcional de enfermedad tromboembólica venosa.

por CxVasc -y MI si tromboembolismo pulmonar (TEP)- a 2.^a derivación a la U. Hemostasia (7-10 días tras el diagnóstico) para optimización de la anticoagulación a 3.^a Visita conjunta por la U. Hemostasia y CxVasc tras 3-6 meses de anticoagulación para la realización de ecografía Doppler de control en los casos seleccionados, estudio de trombofilia (ET) si procede y decisión conjunta acerca del tratamiento en función de los hallazgos.

Resultados: Se incluyeron 172 pacientes con TVP, a los que se realizaron un total de 566 visitas (456 a pacientes con TVP y 110 a pacientes con TVP y TEP), reduciendo en un 49,1%

el número de visitas que se hubieran realizado sin este circuito (Fig. 2). La mayoría de los pacientes fueron hombres (56,9%), la media de edad fue de 66,4 años y la incidencia aumentó a partir de los 50 años (Fig. 3). Solo el 26,2% presentó antecedentes personales de TVP y el 18% antecedentes familiares. El 56,4% fueron TVP provocadas y el 43,6% idiopáticas. La mayoría se localizaron en miembros inferiores (83,1%) y el 12,7% asoció TEP al diagnóstico. Tras la primera consulta, 26,7% continuaron con HBPM mientras que 51,2% y 22,1% cambiaron a AVK y ACOD, respectivamente. Solo se realizó ET a 69 pacientes a los

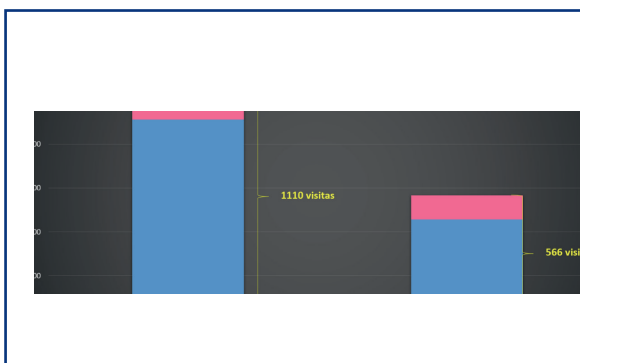


Figura 2. Reducción en el número de visitas con el formato UFM de enfermedad tromboembólica venosa.

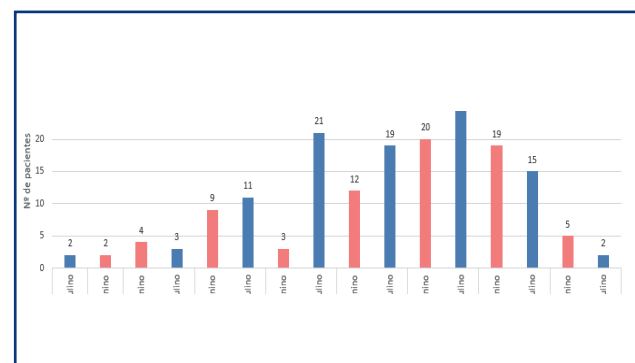


Figura 3. Datos demográficos en edad y sexo de los pacientes de la UFM.

que se hizo ET por indicación según guías, con ahorro de 110 ET, el 23,8% fueron diagnosticados de síndrome antifosfolípido, seguidos de déficit de proteína S (19%), déficit de proteína C (14,3%) y mutación heterocigota G20210A del gen de la protrombina (14,3%). En la visita conjunta a los 3-6 meses, se observó: 61,1% de TVP residual o crónica, 38,4% de TVP resueltas y 0,5% retrombosis (extensión local). Tras esta valoración, 11% recibieron tratamiento durante 3 meses, 18,6% durante 6 meses, 10,5% > 6 a 24 meses y el 59,9% de manera indefinida. Solo 32 pacientes (18,6%) presentaron síndrome posttrombótico (SPT) y no se evidenciaron complicaciones hemorrágicas durante el tiempo de seguimiento.

Conclusiones: La innovación en la práctica clínica en el HUVH con la puesta en marcha de la UFM, demuestra que se pueden evitar visitas (> 50%) y pruebas redundantes o innecesarias (disminuye > 60% de ET), permitiendo un adecuado seguimiento de los pacientes con la disminución de complicaciones hemorrágicas y de SPT (18,6% frente a 40% en registros a nivel mundial) en este corto periodo de tiempo, aunque sería interesante valorar su efecto en cuanto a la mejora de complicaciones y eficacia del tratamiento a largo plazo.

PC-083 Factores de riesgo e impacto de la trombosis portal en el trasplante hepático

Reyes L¹; Herrero JI²; Rotellar F³; Páramo JA⁴

¹Universidad de Navarra. Pamplona. ²Unidad de Hepatología. Clínica Universidad de Navarra. CIBERehd. IdISNA. Pamplona. ³Departamento de Cirugía General. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universidad de Navarra. CIBERCV. IdISNA. Pamplona

Introducción: La trombosis portal es una complicación relativamente frecuente de la cirrosis avanzada que aumenta el riesgo perioperatorio de los receptores de trasplante hepático. La hemos caracterizado en una cohorte de pacientes, los factores de riesgo y su influencia sobre la supervivencia.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de los receptores de trasplante hepático en un hospital terciario universitario entre el año 2000 y 2015. Se analizaron las diferencias clínicas y biológicas en sujetos con y sin trombosis portal, la supervivencia y desarrollo de un índice predictivo.

Resultados: Se incluyeron un total de 288 pacientes, en los cuales se registró trombosis portal en 46 (16%), de los que 7 (15,2%) presentaron estadios 3-4 de Yerdel. Se identificaron como factores asociados la presencia de varices esofágicas/ gástricas (OR = 3,7; p = 0,03), la ligadura u escleroterapia de las mismas (OR = 2,3; p = 0,01), el sobrepeso/obesidad (OR = 2,1; p = 0,04) y la trombocitopenia (OR = 3,6; p = 0,04). En el análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan Meier no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con y sin trombosis portal (p = 0,7), si bien la mortalidad fue superior en los estadios 3-4 de Yerdel (p < 0,01). Se desarrolló un índice predictivo incluyendo: varices, IMC, trombocitopenia y TTPA que mostró una sensibilidad del 76,1% y una especificidad de 53,7% para el desarrollo de trombosis portal.

Conclusiones: La presencia de varices esofágicas/gástricas, la ligadura/escleroterapia de las mismas, la trombocitopenia y el sobrepeso/obesidad se asoció con mayor frecuencia de trombosis portal. Los estadios avanzados tuvieron impacto sobre la supervivencia.

PC-084 Análisis de la viabilidad y potencialidad de precursores hematopoyéticos criopreservados más de 20 años

Arroyo JL¹; Álvarez-Rodríguez L¹; Insunza A²; Walias D¹; Amunarriz C¹; Romón I²; Pello OM¹

¹Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria. Santander. ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Introducción: Las células progenitoras hematopoyéticas (HPC) extraídas directamente de la médula ósea o de sangre periférica por aféresis después de la movilización de las HPC, se han utilizado durante más de 5 décadas para tratar trastornos hematológicos, y su criopreservación se emplea de forma rutinaria antes del trasplante autólogo de HPC y, ocasionalmente, en el trasplante alogénico. A diferencia de lo que ocurre con otros productos biológicos (por ejemplo, hematíes, plaquetas), ni en la normativa legal ni en los estándares de las distintas sociedades científicas, está claramente definido cuál debe ser el tiempo máximo de almacenamiento.

Aunque en la práctica habitual, la mayoría de los centros han establecido un periodo de caducidad de 10 años, sin embargo, algunos estudios han puesto de manifiesto que lo HPC conservados en nitrógeno a baja temperatura (-196 °C) pueden mantener su viabilidad y capacidad regenerativa, más allá de este tiempo.

Objetivo: Identificación del tiempo máximo de conservación de HPC, manteniendo sus propiedades biológicas (viabilidad, capacidad diferenciación-proliferación, esterilidad) dentro de un rango aceptable para ser utilizados en la práctica clínica.

Material y métodos: Se ha analizado viabilidad (% CD34+ usando 7-AAD), capacidad proliferativa (ensayos CFU-GM), celularidad (CNT × 10⁸/kg), cantidad de células CD34+ (× 10⁶/kg) y esterilidad (cultivos microbiológicos) en todos los productos HPC almacenados en nuestro centro en tanques de LN2 desde hace más de 20 años.

Resultados: Tabla I.

Discusión: Excepto 2 muestras donde la movilización del paciente fracasó hace 24 años, en las otras 7 muestras fue posible detectar células CD34+ viables con una alta capacidad para diferenciarse y proliferar en los ensayos CFU-GM.

Estos resultados demuestran que la conservación de HPC a baja temperatura (LN2) durante largos periodos de tiempo (> 20 años), solos o para complementar nuevas recolecciones, siguen siendo viables y seguros para su uso clínico en el contexto del trasplante de HPC.

Son necesarios estudios de series más amplias que nos ayuden a definir con evidencia científica cuál debe ser el tiempo de caducidad de estos productos.

Tabla I. Resultados						
Muestra	Almacén (días)	% CD34+ viables	Dosis CNT ($\times 10^6/\text{kg}$)	Dosis CD34 ($\times 10^6/\text{kg}$)	CFU-GM (Scolonias)	Dosis CFU-GM ($\times 10^6/\text{kg}$)
1 BM	10622	98,8	0,17	0,77	75	1,27
2 BM	9542	97,9	0,50	1,12	63,5	3,17
3 PB	8857	100	3,57	0,49	5,5	1,96
4 PB	8858	100	2,40	0,02	N,C	NA
5 PB	8145	99,5	1,19	4,96	129,5	15,41
6 PB	8082	99,7	0,55	2,53	142	7,81
7 PB	8081	99,6	0,78	1,45	121,5	9,47
8 PB	7977	99,5	1,11	3,60	140	15,54
9 PB	7896	99,6	3,71	22,1	150	55,65

Pósteres

(sin presentación oral)

Conceptos básicos en hemostasia

PO-328 Influencia del tratamiento con estatinas y/o antiagregantes en la generación de trombina de pacientes con anticoagulante lúpico sin antecedente trombótico

Velasco Rodríguez D; García Raso A; Vidal Laso R; Martín Herrero S; Jiménez Barral E; Alonso Domínguez JM; Blas López C; López Romero L; de la Plaza Rodríguez R; Mínguez Mínguez D; García López A; Martínez Becerra MJ; Vegas Sánchez MC; Guzmán López K; Téllez Pérez R; Llamas Sillero P

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: El anticoagulante lúpico (AL) es la interferencia producida in vitro por un grupo heterogéneo de autoanticuerpos, que prolongan uno o varios tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos. A pesar de alargar dichos tiempos, no se asocian a complicaciones hemorrágicas. Al contrario, se pueden asociar de forma significativa a eventos tromboembólicos y/o complicaciones gestacionales recurrentes. Estos anticuerpos se dirigen directa y específicamente contra una variedad de proteínas de unión a fosfolípidos o sus cofactores, siendo su principal diana la β 2-glicoproteína I (β 2GPI). El tratamiento con antiagregantes y con estatinas ha demostrado disminuir la cantidad total de trombina generada. Nuestro objetivo fue comparar los parámetros de generación de trombina en pacientes con AL sin antecedente trombótico en función de si recibían o no antiagregantes y/o estatinas.

Métodos: Estudio prospectivo, comparativo y transversal de 89 individuos con anticoagulante lúpico moderado-fuerte sin antecedente trombótico no anticoagulados ni antiagregados. En todos ellos se realizó un estudio de trombofilia hereditaria que fue negativo. El estudio de AL se realizó según las recomendaciones de la ISTH, a mediante 2 test: dRVVT (*cut-off* 1,2) y *Silica clotting time* (*cut-off* 1,3). Se consideró una positividad moderada con una ratio 1,5-1,99 y fuerte con ratio ≥ 2 . Se recogió información

sobre tratamiento con antiagregante, estatinas y/o ambos. A todos ellos se les realizó un TGT en el analizador STG-Genesisia (Stago), utilizando el reactivo ThromboScreen sin trombomodulina (TM) y con TM. Parámetros analizados: *Lag time* (tiempo que tardan en empezar a formarse las primeras trazas de trombina); *Peak height* (cantidad máxima de trombina generada en un momento dado); *Time to peak* (tiempo en alcanzar el pico máximo); *Vel.index* (velocidad máxima de producción); ETP (potencial endógeno de trombina, cantidad neta); *Start tail* (tiempo en el que se acaba de inhibir toda la trombina generada); y ETP% inh (porcentaje de inhibición del ETP al añadir TM). Se utilizó el test ANOVA para comparar las medias de los parámetros del TGT entre los 4 subgrupos. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. El estudio estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SPSS versión 19.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos).

Resultados: De los 89 pacientes, 33 (37,08%) tomaban antiagregante (31 con AAS 100 mg diarios y 2 con Clopidogrel 75 mg diarios), 8 (8,98%) tomaban una estatina, 9 (10,12%) tomaban tanto antiagregante como estatina y 39 (43,82%) no tomaban ninguno de estos dos tratamientos. Las diferencias en parámetros del TGT en función del tratamiento recibido se resumen en la [tabla I](#).

Conclusiones: A pesar de observarse un ETP ligeramente menor en los pacientes tomaban antiagregante y/o estatina, las diferencias no fueron significativas. Es necesario un mayor tamaño muestral para dilucidar si estos tratamientos pueden atenuar la cantidad total de trombina generada en pacientes con AL. Al añadir TM, llama mucho la atención que el ETP disminuye significativamente menos en los antiagregados que en el resto de subgrupos. No hemos encontrado una explicación plausible a esa resistencia a la proteína C activada en el subgrupo de antiagregación. Podría tratarse de un efecto pleiotrópico no descrito de la aspirina, aunque estos resultados deben ser interpretados con cautela. Aunque se ha descrito previamente una activación de la TM por parte de las estatinas (Undas et al, *Thrombosis and Haemostasis* 2014), no hemos observado una mayor resistencia a la proteína C activada en este subgrupo, si bien el número de pacientes es escaso.

Tabla I. Diferencias en parámetros del TGT en función del tratamiento recibido

	No tratamiento	Solo antiagregante	Solo estatina	Antiagregante y estatina	p
Tiempo de latencia (min)	4,27 \pm 1,45	4,187 \pm 2,05	4,25 \pm 0,77	3,78 \pm 1,77	0,257
Pico máximo (nM)	229,03 \pm 68,86	241,48 \pm 47,47	211,9 \pm 83,09	222,54 \pm 42,08	0,580
<i>Time to peak</i> (min)	7,05 \pm 1,69	7,37 \pm 2,18	7,16 \pm 1,47	6,27 \pm 1,62	0,479
ETP (nM, min)	1300,01 \pm 307,4	1235,06 \pm 201,6	1182,2 \pm 203,7	1196,3 \pm 197,7	0,468
Vel, index (nM/min)	112,86 \pm 57,52	128,15 \pm 46,88	117,28 \pm 71,81	122,41 \pm 37,39	0,684
ETP + TM (nM, min)	720,20 \pm 319,1	928,45 \pm 213,0	695,96 \pm 315,2	703,92 \pm 153,8	0,008
ETP inh (%)	42,37 \pm 20,14	24,62 \pm 14,54	43,30 \pm 21,83	39,04 \pm 18,99	0,001

PO-329 A propósito de un caso: prolongación del TTPa sin correlación clínica trombótica o hemorrágica

De Nicolás Sol R; Rodríguez Rodríguez M; Castro Quismondo N; Buendía Ureña B; Gutiérrez López de Ocáriz X; Hidalgo Soto M; López Muñoz N; Vera Guerrero E; Martínez López J

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) evalúa tanto la vía intrínseca de la coagulación como la vía común, cuya alteración puede traducir tanto un déficit factorial como la presencia de un factor extrínseco que dificulte su medición (anticoagulante lúpico, AL, contaminación por heparina). Sin embargo, para que exista una correcta activación de la vía intrínseca en un tiempo adecuado es preciso el correcto funcionamiento del sistema de contacto, formado por el tándem precalicreína y quininógeno de alto peso molecular (HMWK). Ambos propéptidos actúan como cofactores necesarios para la activación del FXI y FXII (Fig. 1). Su deficiencia está originada por una mutación autosómica recesiva, provocando una prolongación del TTPa sin manifestaciones clínicas asociadas (infraestimada por ello, existen recogidos en la literatura 81 y 20 casos, respectivamente). Nuestro objetivo consiste en poner de manifiesto a través de un caso la importancia de tenerlos en cuenta en un correcto diagnóstico diferencial de TTPa prolongado.

Materiales y métodos: La medición de los parámetros de hemostasia básica (TP, TTPa, fibrinógeno, TT y mezclas de TTPa)

fue realizada en un analizador ACLTOP-700. Las mezclas de TTPa se realizaron con control normal en proporción 1:1 (plasma problema: plasma control), incubadas a 37 °C y realizándose sendas determinaciones de TTPa, a los 10 y a los 30 minutos de incubación. La medición de los factores de coagulación de la vía intrínseca y del AL se realizó en el analizador ACLTOP-500 mediante método coagulativo. Por último, la determinación de niveles de quininógeno de alto peso molecular y de precalicreína se llevó a cabo en un laboratorio externo por método coagulativo.

Resultados: Presentamos el caso de un varón de 32 años derivado a Hematología tras el hallazgo en estudio preoperatorio de un TTPa de 195s. (TP 11,1s.; INR 0,9). No se disponía de resultados analíticos previos. Como antecedentes el paciente presentaba osteosíntesis mandibular sin complicaciones hemorrágicas. No refería sangrados mucocutáneos de repetición ni trombosis en territorios vasculares. Tampoco refería antecedentes familiares trombóticos o hemorrágicos ni ingesta habitual de fármacos o sustancias que pudiesen explicar tal alteración. En primer lugar, se descartó la presencia de contaminación por heparina, obteniendo un tiempo de trombina sin alteraciones (TT 13s.). Tras ello se realizó un test de mezclas (proporción 1:1, plasma paciente y plasma control), corrigiendo el TTPa hasta 28s. Posteriormente se realizó una dosificación de factores de la vía intrínseca, encontrándose todos dentro del rango de normalidad (FVIII 113%; FIX 108%; FXI 84%; FXII 129%) y una determinación de AL que resultó negativa (Fig. 2). Dada la normalidad de los test realizados, la corrección completa del TTPa tras el test de mezclas y la ausencia de clínica sólo cabía como alternativa descartar un déficit

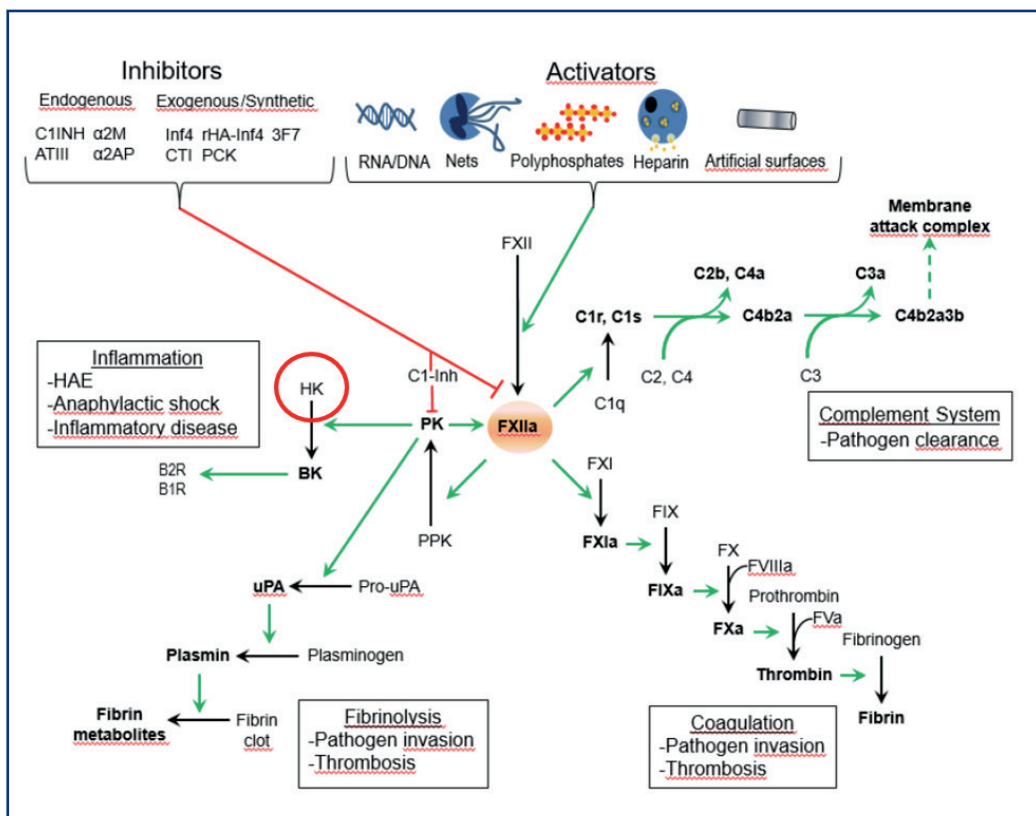


Figura 1.

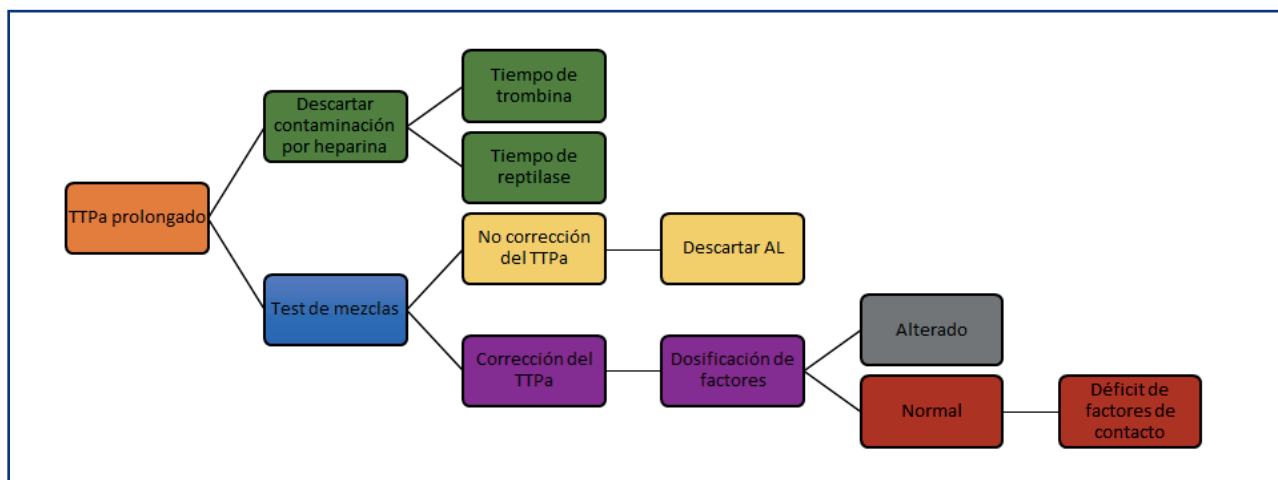


Figura 2.

de factor de contacto. En subsiguientes mediciones del TTPa tras incubar la muestra a 37 °C no hubo un acortamiento del mismo (Fig. 3) haciéndose más probable un déficit en los niveles de quinógeno, hecho que se confirmó finalmente al presentar niveles menores 2% (precalicreína 60%). No se llevó a cabo ninguna actitud terapéutica al no existir riesgo de hemorrágico.

Conclusión: A la hora de evaluar un TTPa extremadamente alargado sin manifestaciones clínicas que corrige de manera adecuada en el test de mezclas y no presenta déficit de los factores habituales de la vía intrínseca se deberá sospechar un déficit de los factores del sistema de contacto.

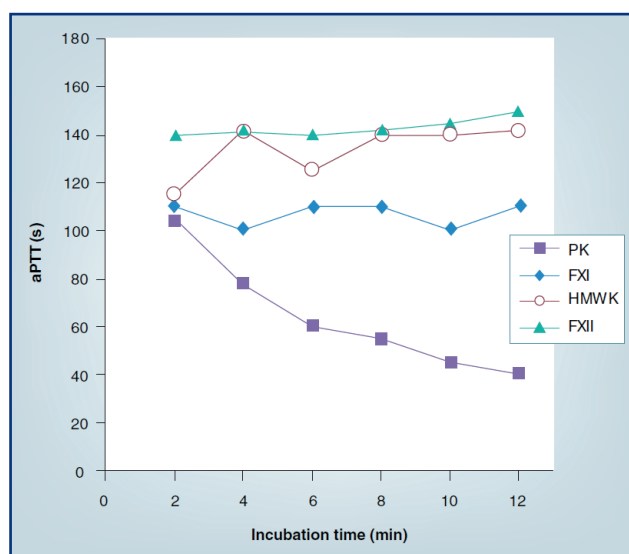


Figura 3.

PO-330 Correlación entre la actividad anti-Xa y los niveles plasmáticos estimados de apixabán

Velasco Rodríguez D; Vidal Laso R; Minea C; Martín Herrero S; Jiménez Barral E; Llamas Sillero P

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: Apixabán, como el resto de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), y a diferencia de los anti vitamines K, tiene un efecto predecible y no precisa control biológico de manera rutinaria. Sin embargo, la estimación de la concentración plasmática de ACOD podría ayudar en el ajuste individual de dosis en determinadas circunstancias clínicas y en pacientes seleccionados. Nuestros objetivos fueron: 1) Evaluar el efecto biológico del apixabán mediante dos técnicas: a) Ensayo cromogénico de anti-Xa con calibradores para apixabán, y b) Ensayo cromogénico de actividad anti-Xa con calibradores para heparina; 2) Analizar la correlación entre ambas técnicas y ver si se puede aplicar un factor de corrección que permita estimar la concentración plasmática de apixabán (ng/ml) a partir de la actividad anti-Xa en UI/ml.

Métodos: Se incluyeron en el estudio 100 pacientes anticoagulados con apixabán entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2018. Se determinaron tanto la actividad anti Xa (HemosIL Liquid anti-Xa) como un ensayo cromogénico para determinar la concentración estimada de apixabán mediante un calibrador específico (TECHNOVIEW apixabán Cal High Set) en el coagulómetro ACL TOP (Werfen). Se calculó el coeficiente de Pearson para evaluar la correlación entre ambas técnicas. Se realizó una regresión lineal para calcular los niveles estimados de apixabán en función de la actividad anti-Xa. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Posteriormente, en una nueva cohorte prospectiva de 35 pacientes anticoagulados con apixabán entre el 1 de enero de 2019 y el 30 de abril de 2019, intentamos validar el resultado obtenido comparando la estimación de los niveles de apixabán utilizando nuestra regresión lineal con los niveles de apixabán obtenidos mediante su calibra-

dor específico. El estudio estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SPSS versión 19.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos).

Resultados: Se observó una excelente correlación entre la actividad anti-Xa y los niveles estimados de apixabán mediante el test de Pearson ($r = 0.930$, $p < 0,001$). Con la recta obtenida mediante regresión lineal ($y = 140,54x + 1,3356$) estimamos los niveles de apixabán y los comparamos con los que obtuvimos mediante su calibrador específico. La diferencia mediana entre ambas estimaciones fue 8,9 ng/ml (Fig. 1).

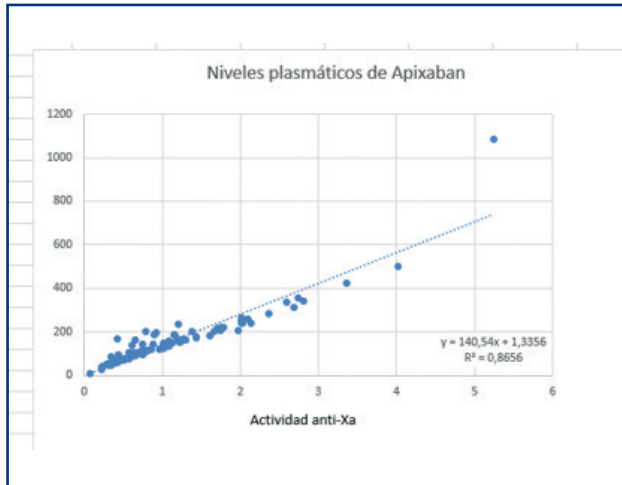


Figura 1.

Conclusiones: Aplicando un factor de corrección a la determinación de la actividad de anti-Xa con un ensayo cromogénico calibrado para heparinas, se puede realizar una estimación aproximada de la concentración plasmática de apixabán. El ensayo cromogénico de anti Xa con calibradores para apixabán es un método cuantitativo, fácil de realizar, que nos permite determinar su concentración plasmática estimada. Esto puede ser de gran utilidad para estimar los niveles de apixabán solamente utilizando la actividad anti-Xa, y, por tanto, ahorrar gasto en reactivos, si bien cada laboratorio debe establecer su factor de corrección. Habrá que corroborar estos datos en una serie más amplia.

Diátesis hemorrágica

PO-331 Manejo de la hemofilia adquirida en pacientes con sangrado activo

De la Torre Corona L; Jiménez Moya M; Muñoz García C; Alkadi Fernández N; García Díez M; Montero Benítez J; Bonete Román MC; Herruzo Delgado BI; Rodríguez Fernández A

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Introducción: La hemofilia adquirida (HA) tiene una mortalidad en torno al 20% y una incidencia infraestimada debido al diagnóstico complejo y escasos registros, de 1,5 millón de habitantes/año, predominando en edad avanzada. En la mitad de los casos se desconoce su etiología. En el resto, se asocia a enfermedades autoinmunes, neoplasias, postparto y fármacos.

Método: Se revisaron las historias clínicas de dos pacientes estudiados y seguidos en nuestro servicio por HA, recogiendo pruebas complementarias realizadas, tratamiento y evolución.

Resultados: *Caso 1.* Varón de 61 años, no antecedente personal (AP) de interés. En enero/2013 ingresa por pancreatitis hemorrágica que requirió reintervención por sangrado activo.

- Pruebas complementarias. aPTT 72", con mezcla inmediata 46", PT 15.7", FVIII 12.4% y anti-FVIII positivo.
- Diagnóstico. HA.
- Tratamiento. prednisona (PDN) 1 mg/kg/24horas vo 3 semanas y pauta descendente posterior.
- Evolución. Tras 30 días de seguimiento, FVIII 130%, aPTT 33", con mezcla inmediata 30" y test inhibitor negativo. Al mes de completar el tratamiento se detecta recaída en analítica, con aPTT 51" y FVIII 40%. Reinicia PDN 1 mg/kg/24 h y se introduce tratamiento con ciclofosfamida (CFM) 1 mg/kg/24 h. Tras 6 semanas, aPTT 26" y FVIII 210%. Se suspende CFM y comienza descenso progresivo de PDN.

Caso 2. Varón de 69 años, antecedente de cardiopatía isquémica con doble antiagregación y LMC. En diciembre/2018 ingresa por sangrado digestivo, epistaxis y hematomas cutáneos.

- Pruebas complementarias. aPTT 65.6", con test de mezcla 33.4", PT 14.4", FVIII 1.2U/dl, inhibidor anti FVIII 4UBy AL negativo.
- Diagnóstico. HA.
- Tratamiento. Ante la presencia de sangrado no controlado, se inicia terapia *bypass* con FVIIr 90 µg/kg y PDN 1 mg/kg/24 h vo.
- Evolución. Tras 10 días de tratamiento, persiste clínica hemorrágica con repercusión hemodinámica, anemia severa con dependencia transfusional, inhibidor 12UB y FVIII 3.5U/dl. Se inicia tratamiento con CFM 1,5 mg/kg/24 h y se aumenta PDN a 1,5 mg/kg/24 h, logrando resolución de sangrado, normalización de aPTT, FVIII 62,2 U/dl y título inhibitor 0.7UB. Se suspende CFM a las 3 semanas y completa descenso escalonado de corticoides sin complicaciones. Al mes, se observa recaída en analítica, con FVIII 41,9%, iniciando PDN 5 mg / 24 h. Veinte días después, ingresa por hemorragia digestiva con anemia en rango transfusional y FVIII 22%. Reinicia PDN 1 mg/kg/24 horas y se trata el episodio agudo con Factor VIII 30UI/kg/8 h. Una semana más tarde, FVIII 3U/dL, inhibidor 7,8UB, FIX 70,6U/dL y FXII 42,7U/dL, indicándose asociar CFM 1 mg/kg/24 h. Actualmente sin sangrado y nos encontramos a la espera de comprobar evolución y nivel inhibitor (Fig. 1).

Conclusión: La HA puede relacionarse con complicaciones hemorrágicas graves y elevada mortalidad, siendo importante

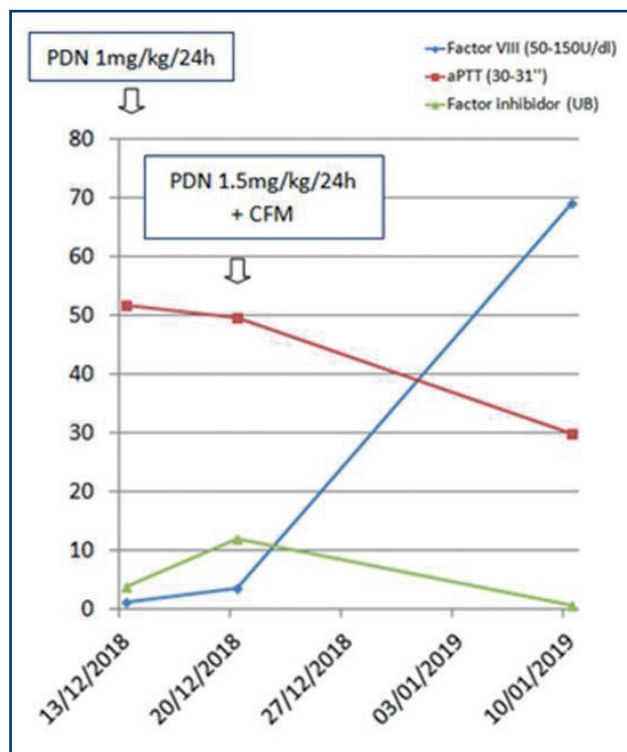


Figura 1.

la sospecha y tratamiento precoz. En nuestra experiencia, el tratamiento con FVIIr y FVIII en episodios agudos de sangrado, e inmunosupresión con corticoides y/o CFM es eficaz y seguro, logrando respuesta erradicadora del inhibidor, normalización de FVIII y aPTT y resolución de clínica hemorrágica. No obstante, es importante un seguimiento estrecho por la frecuencia de recidivas. El abordaje multidisciplinar entre el clínico y el laboratorio es imprescindible para el manejo óptimo de esta patología.

PO-332 Hemorragia intracraneal asociada a atresia de vías biliares congénita: un caso clínico

Sousa M; Pombal R; Vaz C; Oliveira G; Koch C

Centro Hospitalar Universitário São João. Oporto, Portugal

Introducción: La colestasis neonatal es frecuentemente acompañada por malabsorción de vitaminas liposolubles, resultando en déficit de vitamina K. La consiguiente diátesis hemorrágica puede constituir una rara forma de presentación de colestasis neonatal. Reportamos un caso de un lactante que presentó hemorragia intracraneal como consecuencia de atresia de vías biliares extrahepáticas.

Métodos: Lactante de un mes de edad recurre a nuestro hospital por equimosis espontáneas en la espalda y rodillas desde hace 3 días, llanto incesante y vómitos en proyectil desde el día anterior. La madre refiere también heces pálidas desde de la data del nacimiento. En el examen objetivo se constataba escleras

y piel ligeramente ictéricas. El estudio analítico a la admisión revelaba un aumento de la bilirrubina directa (4,34 mg/dL), total (8,28 mg/dL) y fosfatasa alcalina (826 U/L), con otras enzimas hepáticas normales.

En el estudio de la coagulación se obtuvo aPTT > 180 segundos (ref: 24.2-36.4 segundos), PT > 200 segundos (ref: 9.8-14 segundos) y fibrinógeno de 239mg/dL. Se solicitó una nueva muestra que confirmó estos resultados. Una prueba de mezcla con plasma normal corrigió completamente la prolongación del aPTT y PT, indicando deficiencia de factor. Se procedió a la determinación de los factores de coagulación, empezando por el factor X (factor dependiente de vitamina K) obteniéndose un nivel de factor X del 1%.

Durante este período, el lactante inició postración y arreatividad a estímulos. Se realizó TC craneal que mostró hemorragia significativa de la fosa craneal posterior con hidrocefalia asociada, por lo que indicamos al médico asistente para administrar 1 mg de vitamina K iv y 15 mL/kg de plasma fresco congelado. Después de la evaluación, el equipo de neurocirugía optó por no intervenir quirúrgicamente

Resultados: Seis horas después de la administración de vitamina K y plasma fresco, se realizó un nuevo estudio de la coagulación constando aPTT 34,1 s; PT 13,7 s. Teniendo en cuenta la historia clínica compatible con colestasis, se sospechó que la coagulopatía inicial podría ser consecuencia de una ineficaz absorción de vitaminas liposolubles.

Durante el restante período de internamiento, el lactante se mantuvo clínicamente estable, presentando una mejoría gradual del estado neurológico y sin nuevos períodos de deterioro. Se realizaron TC craneo seriados en los días siguientes que revelaban reabsorción progresiva del hematoma intracraneal. Durante la primera semana de internamiento se obtuvieron estudios de la coagulación diariamente y después a cada tres días. No hubo necesidad de nueva administración de vitamina K o de plasma fresco.

Al 9.º día de internamiento, se constató un agravamiento de la ictericia acompañado por aumento de los niveles de bilirrubinas y de transaminasas. Una colangio-RMN reveló atresia de vías biliares extrahepáticas congénita que fue corregida quirúrgicamente con recurso a la portoenterostomía de Kasai, sin intercurencias (Figs. 1-3).

Conclusiones: A pesar de recibir 1 mg de vitamina K oral al nacer, el lactante presentó hemorragia intracraneal a la 5.ª semana de vida debido a déficit severo de vitamina K consecuente de atresia de vías biliares extrahepáticas. La ausencia de drenaje de bilis para el intestino y subsiguiente malabsorción de grasas estuvo en el origen de este déficit y de la diátesis hemorrágica.

PO-333 Hemorragia obstétrica y transfusión

Jorge M¹; Sousa B¹; Alves MJ²; Alegria A¹

¹Departamento de Inmunohemoterapia. Maternidad Alfredo da Costa. Centro Hospitalario Universitario de Lisboa Central. Lisboa. ²Departamento de Obstetricia y Medicina Materno-Fetal. Maternidad Alfredo da Costa. Centro Hospitalario Universitario de Lisboa Central. Lisboa

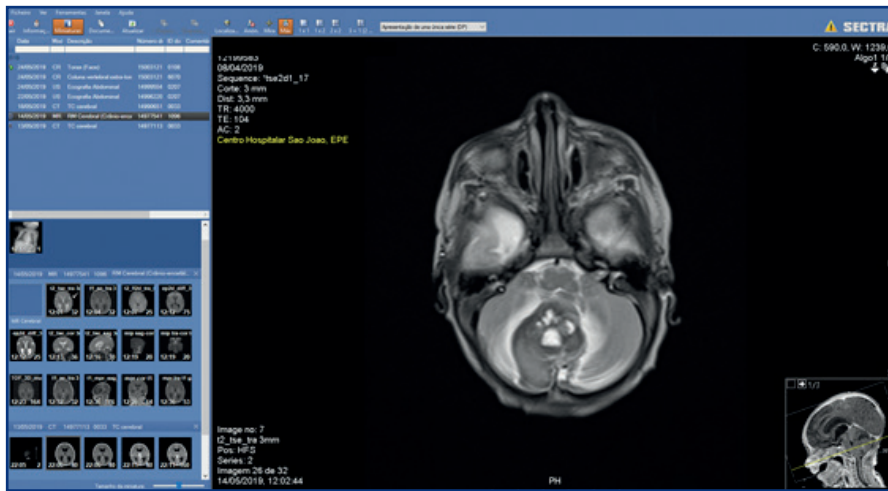


Figura 1.

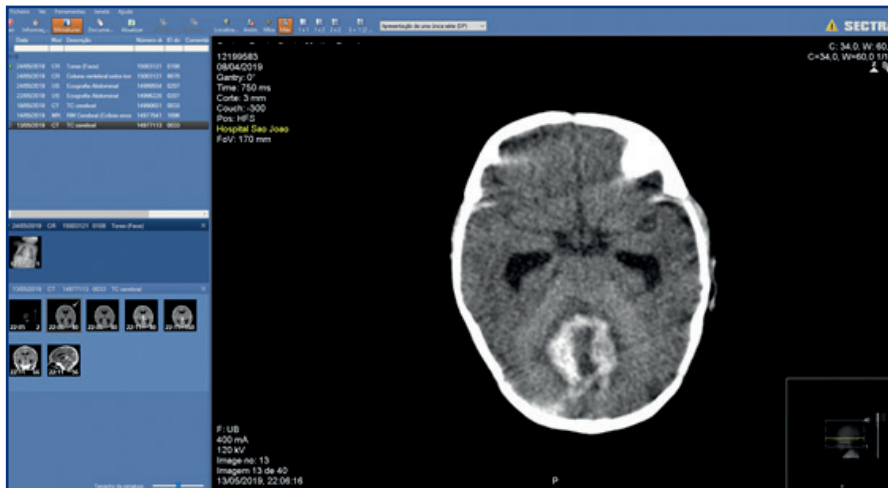


Figura 2.

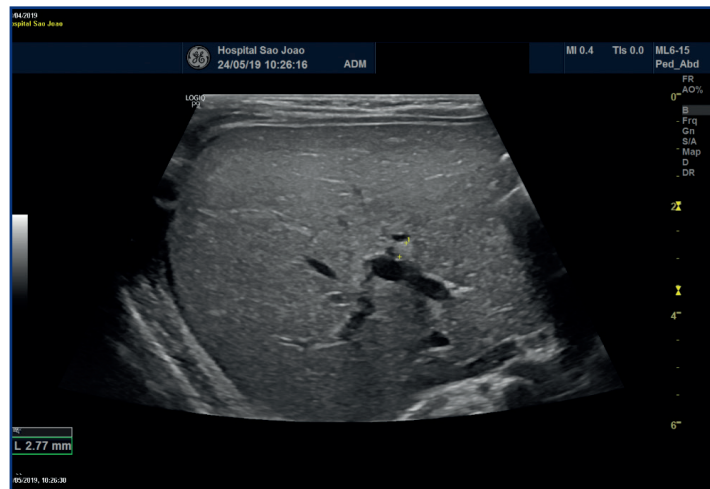


Figura 3.

Introducción: La hemorragia masiva obstétrica (HMO) es una de las principales causas de morbilidad materna incluso en países desarrollados, ocurriendo en 5-10% de todos los partos. Durante el embarazo hay cambios fisiológicos que permiten una hemorragia cuantiosa antes de objetivar una caída de la hemoglobina y/o hematocrito. Dentro de los cambios fisiológicos existe una hipercoagulabilidad asociada a la gestante. La hemorragia posparto es una emergencia obstétrica y coloca en riesgo la embarazada y el feto. El reconocimiento precoz permite evitar pérdidas catastróficas y letales además de prevenir la morbilidad.

Métodos: Estudio retrospectivo de los casos de HMO, con transfusión de 4 o más unidades de concentrado de hematíes, componentes transfundidos, tipos de parto y causas de la HMO, durante el período de 1 de enero de 2013 a 31 de diciembre de 2018.

Resultados: En el período del estudio se observó un total de 21.433 partos de los cuales 53 son HMO con necesidad transfusional de 4 o más unidades de concentrado de hematíes. De los 465 componentes trasfundidos 62% con mediana de 5 fueran concentrado de hematíes, 27% con mediana de 2 de plasma humano inactivado, 6% con mediana de 0 de concentrados de plaquetas e 4% con mediana de 0 de crioprecipitados. En los 6 años estudiados se administró un total de 63 g de fibrinógeno, con mediana de 1. La mediana de edades de las embarazadas fue de 34,5 y los principales tipos de parto fueran el distócico por cesárea en 66%, distócico por fórceps y/o ventosa en 19% de los casos. El parto eutócico/vaginal representó 15% de los casos. Las principales causas observadas fueran: atonía uterina sola o asociada a otras patologías en 62% de las hemorragias, retención de placenta en 21% de las HMO y 13% de las hemorragias ocurrieran por trauma del canal de parto. 4% de los casos no tuvieron ninguna causa identificada y del total de HMO 14% culminaran en coagulación intravascular diseminada. No se registró ninguna muerte materna.

Conclusiones: Incluso en países desarrollados la HMO es una de las principales causas de morbilidad materna y fetal con aumento en la última década. Es esencial el reconocimiento de los principales factores de riesgo para disminuir la morbilidad e incluso la mortalidad. La implementación de nuevos protocolos

interdisciplinarios de actuación inmediata permitió una mayor señalización de los casos de riesgo y de los casos de HPP movilizándolo equipos y recursos.

PO-334 Déficit de factor XI adquirido: a propósito de un caso

Martínez Carballeira D; Ávila Idrovo LF; Bernardo Gutiérrez Á; Corte Buelga JR; Vázquez Aller SM; Caro Gómez A; Solé Magdalena A; Soto Ortega I

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción: El desarrollo de autoanticuerpos contra los factores de coagulación es una condición rara que requiere alto grado de sospecha. Los inhibidores contra el FVIII son los más frecuentes, entidad llamada hemofilia adquirida (HA), aunque se han descrito contra todos los factores. Inhibidores contra el FXI han sido documentados de forma muy anecdótica en la literatura.

Caso clínico: Paciente de 21 años con antecedentes de sobrepeso y síndrome de ovario poliquístico que presenta una alteración en el estudio de coagulación como hallazgo casual en la analítica realizada por su ginecólogo. Refiere leves gingivorragias con el cepillado dental y retraso en la cicatrización de las heridas. No sangrados cutáneos ni menorragia.

En las pruebas de laboratorio se detecta un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA 47,90 s, ratio 1.65), con tiempo de protrombina (TP 11,40 s) y tiempo de trombina (TT 14.50 s) dentro de la normalidad (Fig. 1). La prueba de mezclas para TTPA no corrige. Se ha descartado la presencia de anticoagulante lúpico y heparina en la muestra. En la dosificación factorial de la vía intrínseca, se objetiva un FXI:C del 12,20% (70-120) y se detecta un inhibidor de 1.0 UB. No dispone de estudios de coagulación previos.

Se inicia tratamiento con prednisona. Una vez normalizado los niveles de FXI, TTPA y habiendo erradicado el inhibidor,

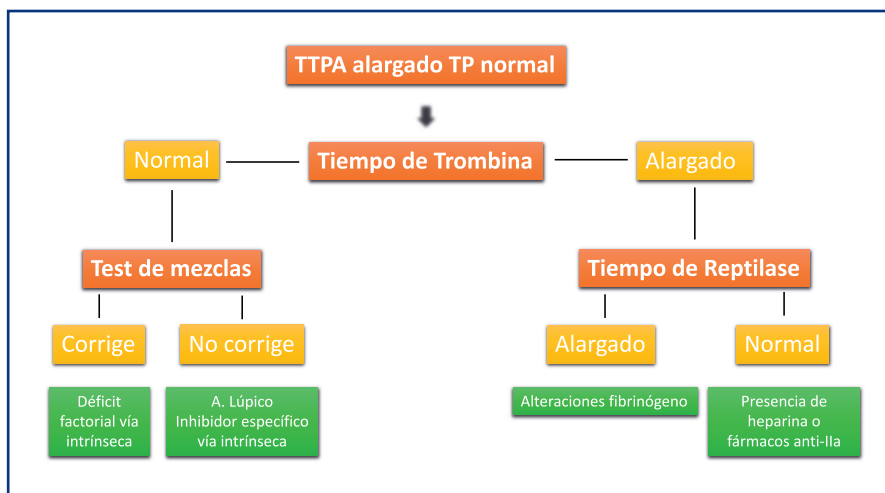


Figura 1.

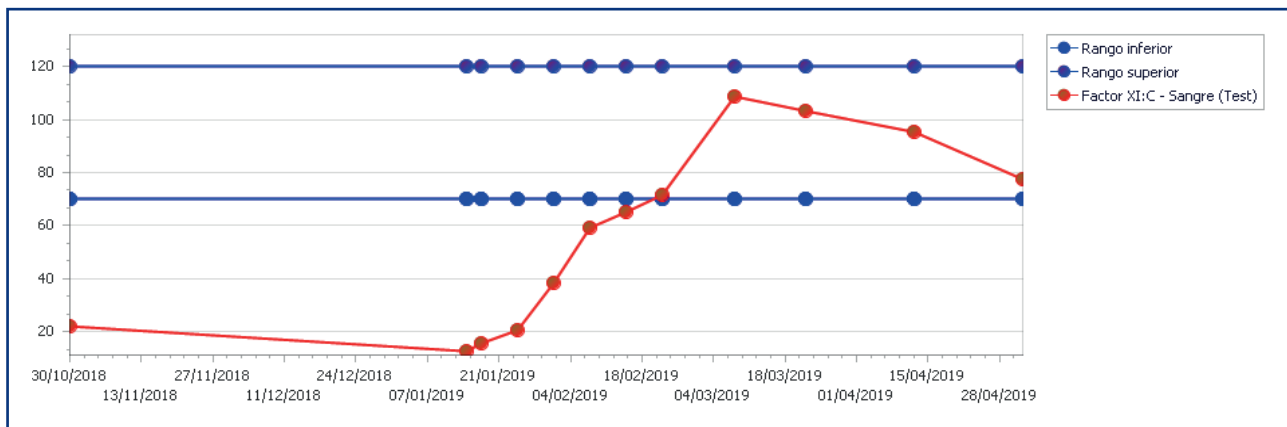


Figura 2.

se inicia el descenso esteroideo hasta su suspensión, manteniendo respuesta completa (Fig. 2). Se ha descartado patología autoinmune, neoplásica u otra enfermedad asociada.

Discusión: El déficit adquirido de FXI por la presencia de un inhibidor es raro. En los esporádicos casos descritos, se asocia más frecuentemente a lupus eritematoso sistémico, aunque también se describen asociaciones con otras enfermedades autoinmunes, neoplasias hematológicas, tumores sólidos, enfermedades gastrointestinales, viriasis, múltiples transfusiones de plasma y fármacos.

La clínica hemorrágica guarda poca relación con los niveles de factor residual. Muchos pacientes pueden estar asintomáticos, y cuando hay sangrado suele ser principalmente mucocutáneo o postquirúrgico. A diferencia de la HA, las hemorragias musculares y de tejidos blandos son poco comunes. Se han descrito hemorragias graves e intracraneales, aunque no es frecuente.

El diagnóstico de laboratorio se realiza a través de la demostración de un alargamiento aislado del TTPA que no corrige con plasma normal en la prueba de mezclas. El tiempo de trombina es normal y se debe descartar la presencia de anticoagulante lúpico y heparina o fármacos anti-IIa. La actividad del FXI, medida mediante ensayo coagulométrico de una etapa, está disminuida y, mediante un ensayo de Bethesda modificado, se demuestra y cuantifica el inhibidor contra dicho factor.

Aunque no hay consenso, el manejo óptimo se basa en 3 pilares fundamentales: tratamiento de la enfermedad de base, control del sangrado y erradicación del inhibidor. Para el control del sangrado se sugiere utilizar rFVIIa o CCPa con regímenes similares a los utilizados para la HA, además de antifibrinolíticos. La erradicación del inhibidor no siempre está indicada, ya que muchos son transitorios y no ocasionan clínica hemorrágica significativa. En casos seleccionados la actitud de “esperar y ver” puede ser una opción válida, teniendo en cuenta que el control de la enfermedad de base podría llevar, por sí solo, a una erradicación espontánea del inhibidor. En aquellos pacientes con sangrado, se debe intentar erradicarlo precozmente. Se han usado corticoides más frecuentemente, aunque azatioprina, inmunoglobulinas intravenosas, recambio plasmático o rituximab son opciones utilizadas en los casos documentados.

PO-335 Tratamiento alargado en estudio de coagulación preoperatorio: ¿enfermedad de Von Willebrand adquirida?

Amarilla Lanzas I; Pimentel Feliciano A; Auría Caballero C; de Poo Rodríguez V; Dobón Rebollo M; Gavín Sebastián O; Palomera Bernal L

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Introducción: La enfermedad de Von Willebrand adquirida (EVWA) es una entidad hemorrágica que aparece en individuos con hemostasia previamente normal. Suele estar asociada a patologías subyacentes, siendo la más frecuente los síndromes linfoproliferativos. El diagnóstico se basa fundamentalmente en la ausencia de antecedentes personales y familiares de diátesis hemorrágica junto con datos de laboratorio compatibles con enfermedad de Von Willebrand. El tratamiento será el de la patología subyacente, siempre que sea posible, y en caso contrario solo debe administrarse ante hemorragia o necesidad de intervención quirúrgica.

Métodos: Se describe un caso clínico de una paciente con EVWA, tras hallazgo en un estudio preoperatorio de TTPA alargado.

Resultados: El caso corresponde a una paciente de 67 años, sin antecedentes patológicos de interés, que es remitida a nuestras consultas por hallazgo en estudio de coagulación preoperatorio de TTPA alargado. Tras realizar varias determinaciones del mismo, y dada la persistencia de alteraciones, se decide ampliar estudio objetivándose un déficit severo de FvW (factor Von Willebrand), así como de FVIII:C (factor VIII), una GMSI IgG kappa no conocida, y anemia ferropénica con estudio de autoinmunidad y bioquímica normales. Al contactar con la paciente, ésta refiere cuadro de melenas en el contexto de toma de AINE, por lo que ingresa en el servicio de Digestivo para estudio y tratamiento de HDA (hemorragia digestiva alta). Se practicó hemostasia endoscópica, manteniendo niveles de Hb estables, pero precisando transfusión de 6 concentrados de hemátis y ferroterapia IV. No se obtuvo respuesta a tratamiento con Haemate-P a dosis de 50

UI/kg/12 h. Posteriormente la paciente es trasladada al servicio de Hematología, para completar estudio de la enfermedad de Von Willebrand, dada la ausencia de antecedentes hemorrágicos y la presencia GMSI IgG kappa. Dada la escasa respuesta hemostática a Haemate-P, se pautó tratamiento con inmunoglobulinas (500 mg/kg peso por 4 días), objetivándose normalización del estudio de coagulación y agregación plaquetaria, que se mantuvo durante 15 días. Durante el seguimiento en consultas externas, la paciente ha permanecido asintomática con valores de hemoglobina estables, en rango de normalidad. La GMSI está estable, sin criterios de progresión ni tratamiento.

En la **tabla I** se muestran la evolución de los valores analíticos de Hb (g/dl), TTPA (s), F VIII %, F VW: Ag %, FVW: Ricof % desde el inicio hasta la actualidad.

Tabla I. Evolución de los valores analíticos					
Fechas	Hb (g/dl)	TTPA (s)	F VIII: C %	F VW: Ag %	FVW: Ricof %
Estudio preoperatorio					
30/4/18	12,6	47	11,1	5,8	2,2
Ingreso en Servicio Digestivo: HDA					
4/6/18	8,4	49,3	12,9	6,5	20
7/6/18	9,6	50,9	7,5	10	27,8
8/6/18	8,5	43,7	13	22,6	33,2
13/6/18	9,2	49,6	9,1	10,8	32,4
15/6/18	9,1	42,4	18,9	35,2	37,3
18/6/18	9,7	40,1	23,1	54,1	41,3
Inicio de tratamiento con Ig IV					
25/6/18	9,4	29,7	135	148,4	154
Alta hospitalaria					
2/7/18	10,6	29,1	136,3	155,3	92,5
11/7/18	11,4	39,2	30,4	25,3	17,1
4/9/18	13,5	45	7,1	7,5	2,1
5/11/18	13,9	48	7,6	5,5	1,3
8/1/19	13,8	50,4	7,3	4,2	4,2
8/4/19	13,4	55,4	13,1	0,5	1

Conclusiones: La EVWA es una enfermedad rara e infra-diagnosticada, que presenta una elevada asociación a discrasias de células plasmáticas. Los mecanismos fisiopatológicos no están claramente definidos. El tratamiento de elección, en caso de hemorragia en pacientes con GMSI son las Ig IV.

PO-336 Púrpura fulminans inducida por sepsis

Ordóñez García M; Fernández Jiménez B; Montero Martín L

Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid

Introducción: La púrpura *fulminans* inducida por sepsis es un trastorno raro con una mortalidad de más del 50% por fallo multiorgánico, caracterizado por infartos hemorrágicos cutáneos causados por coagulación intravascular diseminada y trombosis vascular dérmica con progresión a necrosis y en ocasiones requiere amputación de extremidades. La patogenia está vinculada a la sobreexpresión de factores procoagulantes, fundamentalmente Trombina, y depleción de anticoagulantes naturales, particularmente la proteína C. El tratamiento temprano de la sepsis con antibioterapia y soporte vasoactivo es crucial para la supervivencia; tratamientos adyuvantes contra la cascada de coagulación siguen siendo controvertidos; el tratamiento con Proteína C activada y Antitrombina III ha obtenido resultados prometedores. Presentamos 1 caso de púrpura *fulminans* inducida por sepsis de nuestro centro.

Caso clínico: Varón de 70 años con antecedentes de neoplasia vesical multirrecidivante con cistoprostatectomía radical y derivación mediante ureterostomía cutánea tras múltiples resecciones transuretrales por hematuria anemizante. Heterocigosis para la mutación Factor V Leiden con múltiples eventos tromboembólicos.

El 26/04/19 ingresa en Medicina Intensiva con diagnóstico principal de *shock* séptico secundario a bacteriemia tras recambio programado de catéteres uretrales ese mismo día, con fracaso hemodinámico precisando soporte vasoactivo a altas dosis, fracaso renal que requiere terapia de reemplazo renal con hemofiltro (sin heparina de bajo peso molecular) y deterioro del nivel de consciencia e intubación orotraqueal. Escala SOFA 5 al ingreso, posteriormente no valorable por sedoanalgesia. Se extraen hemocultivos y urocultivo y se inicia tratamiento empírico con Meroopenem y Linezolid. Mala evolución en las primeras 24 horas con inestabilidad hemodinámica y aparición de lesiones purpúricas en tronco y extremidades (Figs. 1-3).

Microbiología: *Escherichia coli* resistente a *Quinolonas* y *enteroco faecalis* resistente a Carbapenems en los hemocultivos.

A las 72 horas del ingreso, desde Hematología, con la sospecha de púrpura *fulminans* inducida por sepsis, cumpliendo criterios de coagulación intravascular diseminada según parámetros de ISTH (puntuación total 5), se dosifican niveles de Antitrombina III, Proteína C y Proteína S funcional encontrándose todos ellos disminuidos. Se inicia tratamiento ese mismo día con antitrombina (1500 U) y proteína C (5000 U), con determinación posterior (Tabla I).

A las 96 horas, ante situación de *shock* séptico refractario, junto con la gran extensión de las lesiones de púrpura *fulminans*, que presentaban grandes flictenas, se decide de acuerdo con la familia, la retirada de medidas de soporte vital, falleciendo el paciente 1 hora después.

Discusión: Tras tratamiento con Proteína C y Antitrombina III, se observó una recuperación de sus niveles y una disminución significativa del DD. La refractariedad del *shock* séptico no permitió evaluar a largo plazo la respuesta de la anticoagulación, en el control de la coagulopatía. Es fundamental el rápido reconocimiento y tratamiento de la púrpura *fulminans*.

Tabla I. Analíticas

	Leucocitos (10 ³ /μl)	Neutrófilos (10 ³ /μl)	Plaquetas (10 ³ /μl)	INR	APTT (s)	Fibrinógeno (mg/dl)	DD (μg/ml)	ATIII (%)	PC (%)	PS (%)
Día 1	1090	930	181.000	1,08	23					
Día 2	21.340	20.610	85.000	1,52	37					
Día 3	26.930	25.880	52.000	2,56	49					
Día 4	39.030	37.260	31.000	1,53	60	235	55	22	18	39
Día 4 2 horas después de administrar antitrobina y proteína C				1,38	59	204	16	62	117	
Día 5	22.560	20.650	32.000	1,3	62	176	15	43	58	



Figura 1. Día 4 de ingreso.

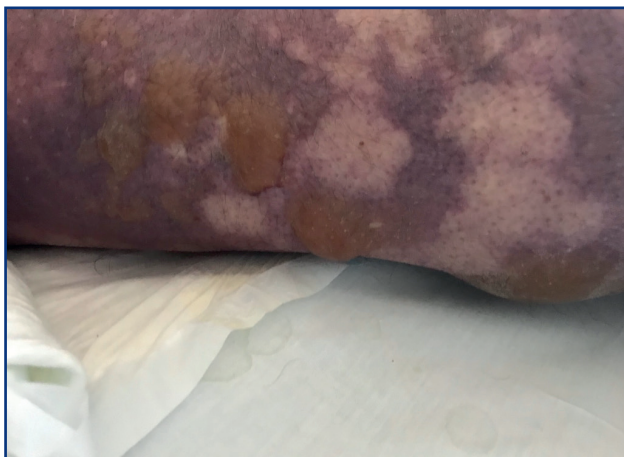


Figura 3.



Figura 2. Día 5 de ingreso.

Métodos de diagnóstico y marcadores

PO-337 Perfil de generación de trombina mediante el test ThromboScreen (ST genesis) en una cohorte de controles sanos pediátricos

Gassiot S; Ruiz-Llobet A; Suleman W; Mesegué M; Estella C; Solsona M; Alonso A; Isola I; Berruenco R

Hospital Sant Joan de Déu. Institut de Recerca Sant Joan de Déu. Barcelona

Introducción: La aparición de analizadores automáticos ha motivado que el test de generación de trombina (TGT) esté cada vez más presente en los laboratorios de hemostasia. El analizador ST Genesis (Stago Diagnóstica) permite la normalización de todos los valores mediante un plasma de referencia. Además, el kit ThromboScreen permite evidenciar el grado de inhibición del potencial endógeno de trombina (ETP de *endogenous thrombin potential*) de cada muestra con adición de trombomodulina. Este es el primer estudio realizado en población pediátrica con el objetivo de establecer valores de referencia de los parámetros obtenidos con el kit ThromboScreen.

Métodos: En una cohorte de controles sanos pediátricos se realizó: hemograma, test ThromboScreen sin y con adición de trombomodulina, tiempo de protrombina (TP), tiempo de protrombina parcial activado (TTPa), fibrinógeno de Clauss, proteína C coagulativa, proteína S libre, resistencia a la proteína C activada, antitrombina III, factor VIII coagulativo, antígeno y actividad de Von willebrand, detección de anticoagulante lúpico mediante una estrategia de test integrados (cribado y confirmatorio) y estudio de las mutaciones FV G1691A y FII G20210A. Se

obtuvo consentimiento informado de los padres o tutores legales en todos los casos. En las muestras para el TGT se realizó doble centrifugación (10 minutos a 2500 g) y se almacenaron alicuotadas a -80 °C.

Resultados: Se realizaron 55 controles, con una mediana de edad de 11 años (extremos 1-17 años), un 60% varones. Todos los controles tuvieron un hemograma y una coagulación normal (TP ratio medio 1,00, extremos 0,88-1,16; TTPa ratio medio 1,00, extremos 0,83-1,21; fibrinógeno medio 2,9 mg/dL, extremos 1,8-4,5 mg/dL), un perfil de trombofilia sin alteraciones y no se detectó ninguna mutación. El valor medio de FVIII coagulativo fue de 108% (extremos 57%-133%), y los valores medios de antígeno y actividad de factor Von willebrand de 108% y 96,3%, respectivamente. El valor medio de la proteína S libre fue del 84% (extremos 64%-133%), de la proteína C coagulativa del 83% (extremos 41%-136%), de antitrombina III del 111% (rango 65%-131%). No se detectó ningún anticoagulante lúpico. Todas las muestras fueron procesadas en menos de 8 semanas.

Los resultados de ThromboScreen se describen, para el conjunto de nuestra cohorte, en la tabla adjunta. Los valores del pico de generación de trombina o *Peak Height* (%) (media 69,16% 95% CI 64,54%-73,78%) como los de ETP (%) (media 66,25%, 95% CI 63,57-68,93%) son ligeramente inferiores a los reportados en la literatura para controles sanos adultos. Se observan coeficientes de variación entre el 14,19% y el 25,75% en los distintos parámetros analizados, y se mantienen si realizamos subanálisis para las poblaciones de 1-12 años y de 13-17 años (Tablas I y II).

Conclusiones: Son necesarios más estudios poblacionales y multicéntricos, así como de estabilidad de la muestra, para poder establecer valores de referencia y dilucidar si el coeficiente de variación observado es propio de la población a estudio o se debe a alguna otra circunstancia. Estos trabajos son imprescindibles para poder sacar a la generación de trombina todo su potencial.

Tabla I. Resultados crudos

	Lag Time (min)	Peak Height (nM)	Time to peak (min)	ETP (nM,min)	Start Tail (min)
Media	2,57	185,3	5,00	946,7	16,14
Extremos	1,71-4,12	102,1-310,9	3,58-7,19	610,7-1391	12,12-22,17
IC 95%	2,45-2,69	172,4-198,2	4,80-5,20	905,8-987,7	15,52-16,76
Coefficiente de variación (%)	17,42%	25,75%	14,92%	16,01%	14,19%

Tabla II. Resultados normalizados

	Lag Time (ratio)	Peak Height (%)	Time to peak (ratio)	ETP (%)	Start Tail (ratio)	ETP inhibición (%)
Media	1,20	69,16	1,17	66,25	1,048	61,26
Extremos	0,85-1,81	36,78-112	0,75-1,56	42,99-95,5	0,68-1,75	32,99-83,14
IC 95%	1,15-1,26	64,54-73,78	1,12-1,22	63,57-68,93	0,98-1,12	58,29-64,22
Coefficiente de variación	16,14%	25,75%	14,70%	14,96%	22,90%	17,90%

PO-338 Valor pronóstico del volumen metabólico tumoral total y glicólisis total de la lesión del PET/TC basal con 18F-fluorodesoxiglucosa en pacientes con linfoma difuso de célula grande B

Díaz González LG¹; Achury Murcia C¹; Montes Fuentes C²; Martín García-Sancho A³; Peñarrubia Ponce MJ⁴; Fernández Ferrero S⁵; Vidal Manceñido M⁵; Queizán Hernández JA⁶; Hermida Fernández G⁷; Caballero Barrigón D³; Tamayo Alonso P¹

Servicios de ¹Medicina Nuclear, ²Protección Radiológica, y ³Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ⁴Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Valladolid. Valladolid. ⁵Servicio de Hematología. Hospital Universitario de León. León. ⁶Servicio de Hematología. Hospital de Segovia. Segovia. ⁷Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Burgos. Burgos

Objetivo: Cuantificar el volumen metabólico tumoral total (TMTV) y la glicólisis total de la lesión (TLG) en el PET/TC con 18F-FDG pretratamiento y analizar su valor pronóstico como predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma difuso de célula grande B (LDCGB).

Material y métodos: Presentamos 68 pacientes de un estudio prospectivo multicéntrico realizado a pacientes con LDCGB de nuevo diagnóstico, tratados con 6 ciclos de RCHOP, que han completado la terapia y cuya respuesta final al tratamiento ha sido evaluada. 35 hombres y 33 mujeres (edad media 60,2 años, rango 24-82 años). A cada paciente se le realizaron al menos 2 estudios PET/TC, uno al diagnóstico (basal) y otro al final del tratamiento (EoT). TMTV y TLG fueron cuantificados por tres médicos nucleares expertos mediante el *software* semiautomático Lifex, empleando una segmentación automática de las lesiones con SUV > 3 con umbral adaptativo. Para determinar si TMTV y TLG predicen la respuesta al tratamiento se realizó el test de regresión de Cox con el *software* SPSS, versión 20.

Resultados: De los 68 pacientes, 52 (76,5%) hicieron respuesta metabólica completa al EoT, con valores medios de TMTV, TLG y SUVmax de 554,2 cm³ (rango 0,8-2340), 4689,2 cm³ (rango, 2-11032) y 24,2 (rango 3-50), respectivamente. Las medias de TMTV, TLG y SUVmax en los 16 pacientes que no alcanzaron respuesta completa en EoT fueron 1468,25 cm³ (rango 28-6626), 11026,2 cm³ (rango 229-31123) y 26,2 (rango, 14-43), respectivamente. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes respecto al TMTV (p < 0,05) y TLG (p < 0,05), mostrando valores mayores de TMTV y TLG en los pacientes que no alcanzaron respuesta metabólica completa, pero no respecto al SUVmax.

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que los valores basales de TMTV y TLG pueden predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con LDCGB.

PO-339 Estudio espectroscópico de glóbulos rojos mediante microscopía confocal en pacientes con talasemia. Resultados preliminares

Rey-Barroso L¹; Roldán M²; Burgos-Fernández FJ¹; Gassiot S³; Ruiz-Llobet A⁴; Isola I³; Pujol J; Vilaseca M¹

¹Centre de Desenvolupament de Sensors, Instrumentació i Sistemes. Universitat Politècnica de Catalunya. Terrassa, Barcelona. ²Unitat de Microscòpia Confocal. Servei d'Anatomia Patològica. Institut Pediàtric de Malalties Rares. Institut de Recerca Sant Joan de Déu. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona. ³Laboratori d'Hematologia. Servei de Diagnòstic de Laboratori. Institut de Recerca Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona. ⁴Servei d'Hematologia Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona

Introducción: Existen pocos datos sobre el uso de la microscopía confocal en el diagnóstico de las talasemias, a pesar de ser una tecnología con un amplísimo potencial y cada vez más disponible en el entorno asistencial. Los escasos estudios sobre las características espectroscópicas de los eritrocitos, aunque prometedores, se han realizado en espectrofluorómetros y con el sobrenadante de muestras centrifugadas y lisadas (AlSalhi 2014, Devanesan 2019). Una de las ventajas de la microscopía confocal es que puede recoger la señal de cada punto de la muestra, permitiendo valorar las características espectroscópicas y volumétricas de cada glóbulo rojo.

Objetivos: Establecer las bases metodológicas para el análisis de sangre fresca sin lisar en un microscopio láser confocal espectral. Obtener datos preliminares sobre las posibles diferencias espectroscópicas en talasemia, controles sanos y pacientes con anemia por otras causas.

Métodos: Se analizaron muestras de sangre anticoagulada con EDTA de 5 pacientes pediátricos: un control sano (TC), un paciente con anemia ferropénica (TA) y tres pacientes con alfa talasemia: -a/-- (T1), -a3.7/aa (T2) y -SEA/aa (T3). Se utilizó un microscopio confocal con superresolución Leica TCS SP8 STED 3x (Leica Microsystems Alemania) con un objetivo de inmersión de aceite Plan Apo 63x/1.4. Para el estudio espectral se utilizó el láser de diodo de 405 nm y se recogió la emisión de 425 nm a 780 nm. Los espectros de emisión se obtuvieron mediante imágenes xyλ que mostraron la intensidad de fluorescencia para cada intervalo de emisión, obteniendo espectros reales de emisión de las muestras.

Resultados: El espectro medio de autofluorescencia de varios glóbulos rojos, mostró un pico de emisión común alrededor de 502 nm... El pico de mayor intensidad fue el del control sano. Además, las muestras T1, T3 y TA mostraron una elevada emisión en torno a 628 nm y 649 nm (Fig. 1). Según estudios previos (Devanesan 2019), las emisiones entre 585 nm y 635 nm podrían corresponder a diferentes formas de porfirinas, que se encontrarían en mayor proporción en los pacientes afectados de talasemia y otras anemias hemolíticas.

La razón entre la intensidad de la emisión a 502 nm y la encontrada a 628 nm y 649 nm fue menor cuanto mayor era la gravedad de la alfa-talasemia (Tabla I), hecho que concuerda con la literatura (AlSalhi 2014).

Conclusiones: De forma preliminar, se ha demostrado que el estudio de sangre fresca no lisada en un microscopio confocal es viable. Las razones entre los picos de autofluorescencia permitirían discriminar las distintas patologías, aunque se requiere de estudios mucho más amplios para establecer puntos de corte.

Agradecimientos: Al Ministerio de Economía y Empresa por la financiación del proyecto DPI2017-89414-R.

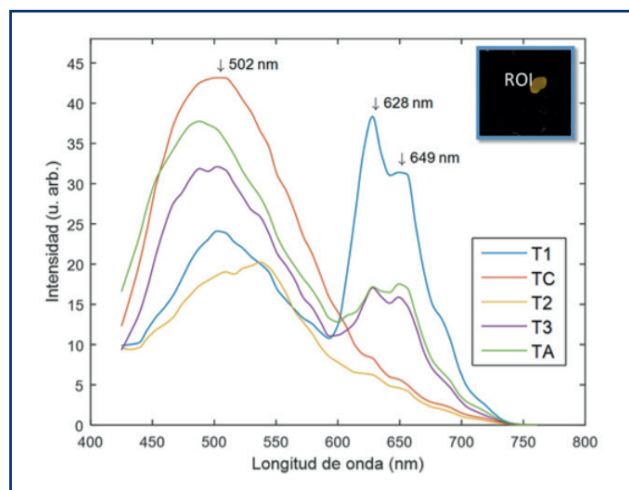


Figura 1. Curvas de la emisión media de la autofluorescencia sobre las regiones de interés (ROI) correspondientes a glóbulos rojos.

Tabla I. Razones de los picos principales de emisión					
Razón	TC	T1	T2	T3	TA
I502/I628	5,19	0,63	2,97	1,88	2,14
I502/I649	7,57	0,77	4,01	2,02	2,10

PO-340 ¿Es necesario realizar aspirado y biopsia de médula ósea en las neoplasias de células plasmáticas?

Gómez Lamas D; Fernández-Luis S; Bermúdez Rodríguez A; Montes-Moreno S; Ocio EM; Briz del Blanco M

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción: Según los criterios del IMWG es necesario un porcentaje = 10% de células plasmáticas (CP) en médula ósea para el diagnóstico de mieloma múltiple. Se recomienda realizar el recuento tanto en el aspirado de médula ósea (AMO) como en la biopsia (BMO) y utilizar el valor más elevado; a menudo hay discrepancias entre ambos procedimientos. El aspirado permite una cuantificación más exacta de las células plasmáticas, pero puede infravalorar el grado real de infiltración en casos de infiltración irregular o de dilución con sangre periférica (médula empaquetada, extracción de volúmenes elevados o mala técnica). La biopsia es más inexacta para el recuento de células plasmáticas. El objetivo de este estudio es analizar la concordancia del AMO y la BMO en el diagnóstico de neoplasias de células plasmáticas.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente los estudios de médula ósea en pacientes con sospecha o diagnóstico de neoplasia de células plasmáticas realizados en nuestro centro en 1 año (marzo 2018-febrero 2019). Se estratificaron los resultados en función del corte de > 10% células plasmáticas para evaluar la concordancia diagnóstica (mieloma múltiple frente a GMSI/normal).

Resultados: En 95 de los 133 estudios en este grupo de pacientes se realizaron simultáneamente AMO y BMO (71,4%). Se excluyeron del análisis 4 estudios en los que uno de los procedimientos resultó no valorable. En los 91 estudios analizados el porcentaje de CP fue significativamente inferior en el AMO (mediana 4, rango 0-88%) que en la BMO (mediana 10, rango 0-90%) ($p < 0,001$). En 80 de estos 91 estudios (87,9%) hubo buena concordancia diagnóstica entre el AMO y la BMO (κ 0,73; $p < 0,001$). En 4 de estos casos concordantes en cuanto a la estratificación de CP la biopsia fue esencial para el diagnóstico de amiloidosis. En los 11 casos restantes (12,1%) no hubo concordancia diagnóstica entre el AMO (CP < 10% en todos) y la BMO (CP entre 15 y 80%); la interpretación desde el punto de vista clínico ha sido variable: en 8 se ha aceptado el diagnóstico/recaída de MM (3 con CP 20% y 5 con CP > 30% en la BMO) y mientras que en 3 (con CP entre 15 y 20% en la BMO) se ha considerado que no cumplían criterios de MM.

Conclusiones: El grado de concordancia entre AMO y BMO en el diagnóstico de MM/GMSI fue elevado en nuestra población de pacientes. En los casos discordantes el AMO mostró siempre < 10% de CP y la BMO > 10% de CP. La BMO permite establecer el diagnóstico de MM en la mayoría de estos casos y además permite el diagnóstico de amiloidosis. Sin embargo, al ser el recuento histológico más impreciso es necesaria precaución en los pacientes con recuentos cercanos punto de corte diagnóstico (10-20% de CP).

PO-341 Evaluación comparativa de los estudios de agregación en el coagulómetro Sysmex CS 2500 con una técnica turbidimétrica estándar

Ramos López A; Pino Ferrer M; Molina Moreno P; Moreno Castaño A; Díaz Ricart M; Escolar Albaladejo G

Laboratorio de Hemostasia Primaria, Hematopatología y Anatomía Patológica. Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB). Hospital Clínic. Barcelona

Introducción: La evaluación de la función plaquetaria mediante técnicas de agregometría es compleja, laboriosa, con elevado componente manual que requiere equipos dedicados y personal experto. El Sysmex CS-2500 (Siemens) es un analizador de coagulación automatizado de alto rendimiento que permite realizar estudios de agregometría.

Objetivos: Valorar la eficacia, fiabilidad y capacidad de detectar alteraciones de la función plaquetaria en el equipo Sysmex CS-2500 en un estudio comparativo con la agregometría convencional (APACT, Helena), ambas utilizando agregometría por transmisión de luz (LTA).

Métodos: Obtuvimos plasma rico en plaquetas de individuos sanos, de pacientes con sospecha de trastornos funcionales plaquetarios y de muestras de sangre expuestas a terapia antiplaquetaria. Evaluamos la respuesta de agregación frente a ácido araquidónico (1,4 mM), ADP (4 μ M), colágeno (2,5 g/ml), epinefrina (10 μ M) y ristocetina (1 mg/ml) en un total de 48 muestras. Analizamos estadísticamente la correlación entre los resultados

con ambos equipos y utilizamos el test de Bland-Altman para calcular los intervalos de confianza de las diferencias y estimar la precisión de los resultados.

Resultados: Los resultados obtenidos con las dos técnicas mostraron una buena correlación ($r = 0,79$; $p < 0,001$). El grado de coincidencia entre los resultados de los dos agregómetros fue muy elevado, con el 95% de los resultados incluidos dentro de las desviaciones estándar de la media (Fig. 1). El comportamiento individual de los distintos agentes agregantes fue similar en los dos tipos de agregómetro. El Sysmex CS-2500 detectó las anomalías estudiadas de manera similar al ATRACT utilizado como referencia. No se observaron dificultades técnicas en el manejo del equipo automatizado.

Conclusiones: La LTA aún se considera como el “estándar de oro” para la evaluación de la función plaquetaria. El CS-2500 ofrece unas posibilidades diagnósticas similares a la agregometría convencional en un coagulómetro de sobremesa de altas prestaciones. Equipos automatizados, como el evaluado, pueden ofrecer alternativas en el futuro que permitan a los laboratorios la valoración y el diagnóstico globales de las distintas alteraciones de la hemostasia primaria y secundaria.

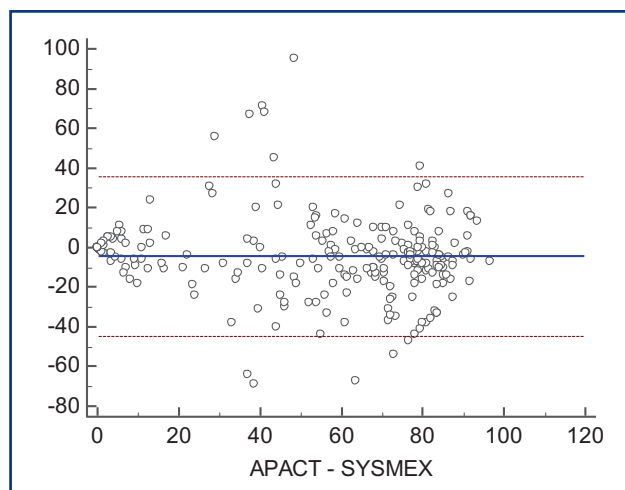


Figura 1.

PO-342 Valor pronóstico del volumen metabólico tumoral total y la glicólisis total de la lesión del PET/TC basal con 18F-fluorodesoxiglucosa en pacientes con linfoma de Hodgkin. Resultados preliminares

Achury Murcia CA¹; Díaz González LG¹; Montes Fuentes C²; García Sanz R³; Peñarrubia Ponce MJ⁴; Fernández Ferrero S⁵; Vidal Manceñido M⁶; Hermida Fernández G⁶; Queizán Hernández JA⁷; Caballero Barrigón D³; Tamayo Alonso P¹

Servicios de ¹Medicina Nuclear, ²Protección Radiológica, y ³Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ⁴Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Valladolid. Valladolid. ⁵Servicio de Hematología. Hospital Universitario de León. León. ⁶Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. ⁷Servicio de Hematología. Hospital de Segovia. Segovia

Objetivo: Cuantificar el volumen metabólico tumoral total (TMTV) y la glicólisis total de la lesión (TLG) en el PET/TC con 18F-FDG pretratamiento y analizar su valor pronóstico como predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin (LH).

Material y métodos: Presentamos 54 pacientes de un estudio prospectivo multicéntrico financiado por la Junta de Castilla y León y realizado a pacientes con LH de nuevo diagnóstico, tratados con 6 ciclos de ABVD, que han completado la terapia y cuya respuesta final al tratamiento ha sido evaluada. 32 hombres y 22 mujeres (edad media 59,3 años, rango 14-81 años). A cada paciente se le realizaron al menos 2 estudios PET/TC, uno al diagnóstico (basal) y otro al final del tratamiento (EoT). TMTV y TLG fueron cuantificados por tres médicos nucleares expertos mediante el software semiautomático “Lifex”, empleando una segmentación automática de las lesiones con SUV > 3, empleando un umbral adaptativo. Para determinar si TMTV y TLG predican la respuesta al tratamiento se realizó el test de regresión de Cox con el software SPSS, versión 20.

Resultados: De los 54 pacientes, 41 (75,9%) hicieron respuesta metabólica completa al EoT, con valores medios de TMTV, TLG y SUVmax de 369,2 cm³ (rango 3-398), 2690,8 cm³ (rango, 5-2811) y 14,9 (rango 4-16), respectivamente. Las medias de TMTV, TLG y SUVmax en los 13 pacientes que no alcanzaron respuesta completa en EoT fueron 437,1 cm³ (rango 3-1943), 4547,9 cm³ (rango 5-25496) y 18,5 (rango, 4-32), respectivamente. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes respecto al TMTV ($p < 0,05$) y TLG ($p < 0,05$), mostrando valores mayores de TMTV y TLG en los pacientes que no alcanzaron respuesta metabólica completa, pero no respecto al SUVmax.

Conclusión: Si bien nuestros resultados son preliminares, sugieren que los valores basales de TMTV y TLG pueden predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con LH.

PO-343 Ecuaciones para valorar el filtrado glomerular en pacientes oncohematológicos: ¿nuevas aportaciones?

Sánchez Matías S; Alberdi García del Castillo C; Torres Varona J; Sopeña Sánchez C; Dávalos CA; Fernández Álvarez R; González García E; García Moreira V; Fernández Álvarez C; Cepeda Piorno J

Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón, Asturias

Introducción: En pacientes con mieloma múltiple (MM) y linfoma un parámetro importante es el cálculo del filtrado glomerular (FG) y más cuando están recibiendo tratamiento quimioterápico. Es importante señalar que pacientes con deterioro renal agudo (DRA) tienen peor pronóstico. La búsqueda de nuevas fórmulas de estimación del FG es esencial para optimizar el manejo de estos pacientes. Las Guías NICE 2014, sugieren la utilización de pruebas adicionales, como la estimación del FG basado en cistatina C o que incluyan tanto la medida de creatinina como de cistatina C cuando las ecuaciones basadas en creatinina son poco exactas.

Objetivos: El objetivo primario es analizar que fórmula tiene mayor sensibilidad para detectar $FG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ en pacientes oncohematológicos (linfomas-MM) utilizando de referencia la fórmula CKD-EPI-creatinina-cistatina y comparándola con ecuaciones basadas en sólo un parámetro, creatinina (CKD-EPI-creatinina) o con la ecuación estándar MDRD.

Material y métodos: Estudio retrospectivo durante un periodo de 12 meses. Se seleccionaron de forma aleatoria un total de 160 pacientes (53 mujeres/65 hombres) que acudieron a la consulta de oncohematología para seguimiento de su tratamiento, de los cuales se excluyeron pacientes con FG extremos (pacientes de hemodiálisis con $FG < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). 160 peticiones que corresponden a 110 pacientes (49 mujeres/61 hombres) con una edad media de 69 años. Con los datos de Creatinina (mg/dL) y cistatina (mg/L) en suero, edad, género y raza calculamos el valor del FG (mL/min) a través de las tres fórmulas: CKD-EPI creatinina, CKD-EPI creatinina-cistatina, y MDRD. Las fórmulas se compararon utilizando los gráficos de Bland-Altman. Para el análisis estadístico se utilizó el *software* MedCalc versión 12.7.8.

Resultados: Con la ecuación CKD-EPI-creatinina-cistatina C se obtienen resultados de FG inferiores tanto frente a la ecuación CKD-EPI-creatinina (media 6 unidades de entre los rangos (10,5; -22,8; IC 95%) como frente a la ecuación MDRD (media de 8 unidades, entre los rangos (16,5; -32,5), IC: 95%). Destacar que a valores más altos de FG hay una mayor dispersión de los datos, mientras que a valores más bajos hay una mayor concordancia. Analizando el número de peticiones que se obtienen con $FG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ obtenemos que CKD-EPI-creatinina detecta 54 peticiones con FG descendido, CKD-EPI creatinina-cistatina C: 56 peticiones, y MDRD: 53 peticiones. Pero si definimos un $FG < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ obtenemos que CKD-EPI-creatinina detecta 107, CKD-EPI-creatinina-cistatina C 123 y MDRD 110 peticiones, respectivamente.

Conclusión: La ecuación más sensible para la determinación de la FG en pacientes oncohematológicos sería la CKD-EPI-creatinina-cistatina C, siendo la fórmula MDRD la que detecta menos valores de $FG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ debido a que se obtienen sistemáticamente filtrados más altos. Se observan diferencias considerables en el FG de más de $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ que pueden ser significativas en el ajuste del tratamiento de estos pacientes. También observamos limitaciones en el uso de la fórmula MDRD que resulta menos sensible y de utilidad para esta población.

PO-344 Relación del receptor endotelial de la proteína C soluble (sEPCR) con las manifestaciones clínicas en pacientes con síndrome antifosfolipídico primario o secundario

Tàssies D¹; Plasín-Rodríguez MA²; Rodríguez-Pintó I²; Cervera R²; Espinosa G²; Reverter JC¹

Servicios de ¹Hemoterapia y Hemostasia, y ²Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínic. Barcelona

Introducción: El receptor endotelial de la proteína C (EPCR) es una proteína transmembrana reguladora de la coagulación

que unida a la proteína C incrementa su activación. Sin embargo, la forma soluble de EPCR (sEPCR), generada por proteólisis, puede ser procoagulante, al inhibir la activación de la proteína C y la actividad de la proteína C activada, y relacionarse con procesos inflamatorios. Hemos pretendido relacionar los niveles de sEPCR con las manifestaciones clínicas de los pacientes con síndrome antifosfolipídico (SAF) primario o asociado a lupus eritematoso sistémico (LES).

Pacientes y métodos: Estudio transversal de 98 pacientes diagnosticados de SAF primario (66 pacientes; 49 mujeres, edad $44,1 \pm 11,7$ años) o de SAF secundario a LES (32 pacientes; 28 mujeres; edad media $44,3 \pm 12,1$ años) y de 98 individuos control emparejados en edad y sexo. Se determinó el sEPCR por ELISA (Asserachrom sEPCR, Asnières, France) y se recogieron las manifestaciones clínicas definitorias o no de SAF.

Resultados: No hubo diferencias significativas en los niveles de sEPCR entre pacientes con SAF y controles ($73,6 \pm 41,2$ y $81,7 \pm 47,6 \text{ ng/mL}$, respectivamente, NS) y tampoco las hubo entre los pacientes con SAF primario o secundario a LES. En los pacientes con SAF no hubo relación de los niveles de sEPCR con la presencia de trombosis venosas ni de trombosis arteriales, ni tampoco hubo con las manifestaciones obstétricas del SAF, ni con la presencia de trombocitopenia. En los pacientes con SAF asociado a LES no hubo relación significativa entre los niveles de sEPCR y el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia de afectación articular, de afectación cutánea, de afectación renal, de serositis, de anemia hemolítica o de afectación del sistema nervioso central. En los pacientes con SAF asociado a LES tampoco hubo relación de los niveles de sEPCR y las puntuaciones de actividad SLEDAI-2K y SLICC/ACR.

Conclusiones: No encontramos relación entre los niveles de sEPCR y las manifestaciones clínicas del SAF primario o secundario asociado a LES.

PO-345 El equipo ST-genesia, una posibilidad en la monitorización de la hemostasia del paciente con hemofilia adquirida

Tomás Menor L; Marco Rico A; Bollas Tarí E; Lucas Boronat J; Marco Vera P

Hospital General de Alicante. Alicante

Introducción: Es bien sabido que la hemofilia adquirida (HA) es una enfermedad en la que una persona desarrolla anticuerpos contra uno o varios factores de la coagulación, siendo el factor de la coagulación más frecuentemente afectado el Factor VIII. La eficacia del tratamiento de los episodios hemorrágicos con agentes bypass está basado principalmente en la respuesta clínica. Existen varias limitaciones y dificultades con los ensayos utilizados para diagnosticar la HA. No existe un método de laboratorio estandarizado que evalúe la respuesta al tratamiento. El ensayo de Bethesda utilizado para medir la potencia del inhibidor asume una relación log-lineal entre la concentración del inhibidor y el efecto sobre la actividad residual de FVIII:C para permitir la cuantificación. Sin embargo, esta relación no está presente

para los inhibidores de tipo 2 que se ven típicamente en la HA. Por lo tanto, este ensayo solo proporciona una estimación aproximada de la potencia del inhibidor. Estas limitaciones pueden explicar, en parte, por qué los datos de laboratorio, como la potencia del inhibidor, no predicen el sangrado o la respuesta al tratamiento en la HA. Debido a estas limitaciones, nos hemos propuesto abordar la monitorización del paciente una vez diagnosticado con un test de hemostasia global con el fin de comprobar si puede ser de utilidad.

Métodos: Se ha analizado el comportamiento de 20 muestras de 3 pacientes con HA con edades comprendidas entre 47-82 años sin toma de anticoagulantes o presencia de anticoagulante lúpico, con el equipo ST-Genesis (Diagnostica Stago, Barcelona, España) y haciendo uso del test STG-Bleedscreen siguiendo las especificaciones del fabricante. Se comprobó si la concentración de trombina generada por el paciente mejoraba hasta los límites de la normalidad cuando según criterio clínico el sangrado quedaba resuelto.

Resultados: Por lo general, se ha observado un incremento progresivo de trombina que iba en relación con la mejoría en la clínica del paciente, alcanzando niveles superiores a los 750 nM.min (67%) de trombina, frente a los que se observan inicialmente en un promedio de 130 nM.min (12%). El límite de sangrado está marcado por debajo del 20% (Al Dieri, et al. Thromb Haemost 2002; Tomás L, et al. 12th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders 2019. Haemophi-

lia 2019) para ciertas patologías hemorrágicas. Para la HA se ha encontrado relación entre la remisión de la hemorragia subcutánea y el incremento por encima de ese nivel límite de generación de trombina. Pero, es de destacar como uno de los pacientes tuvo una recurrencia de eventos hemorrágicos sin bajar del 20% en niveles de trombina, siendo estos de entre un 25 y un 33%, quizá porque ya llevaba tratamiento (Fig. 1).

Conclusiones: El test STG-Bleedscreen del equipo ST-Genesis puede ser una prometedora herramienta para el seguimiento del paciente con hemofilia adquirida que se podría llegar a estandarizar.

PO-346 El test de Keeling, una herramienta de apoyo en la monitorización del paciente hemofílico

Tomás Menor L; Marco Rico A; Bollas Tarí E; Lucas Boronat J; Marco Vera P

Hospital General de Alicante. Alicante

Introducción: La detección regular de anticuerpos contra el factor VIII en pacientes con hemofilia A se realiza en la mayoría de los laboratorios utilizando básicamente un método basado en el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) descri-

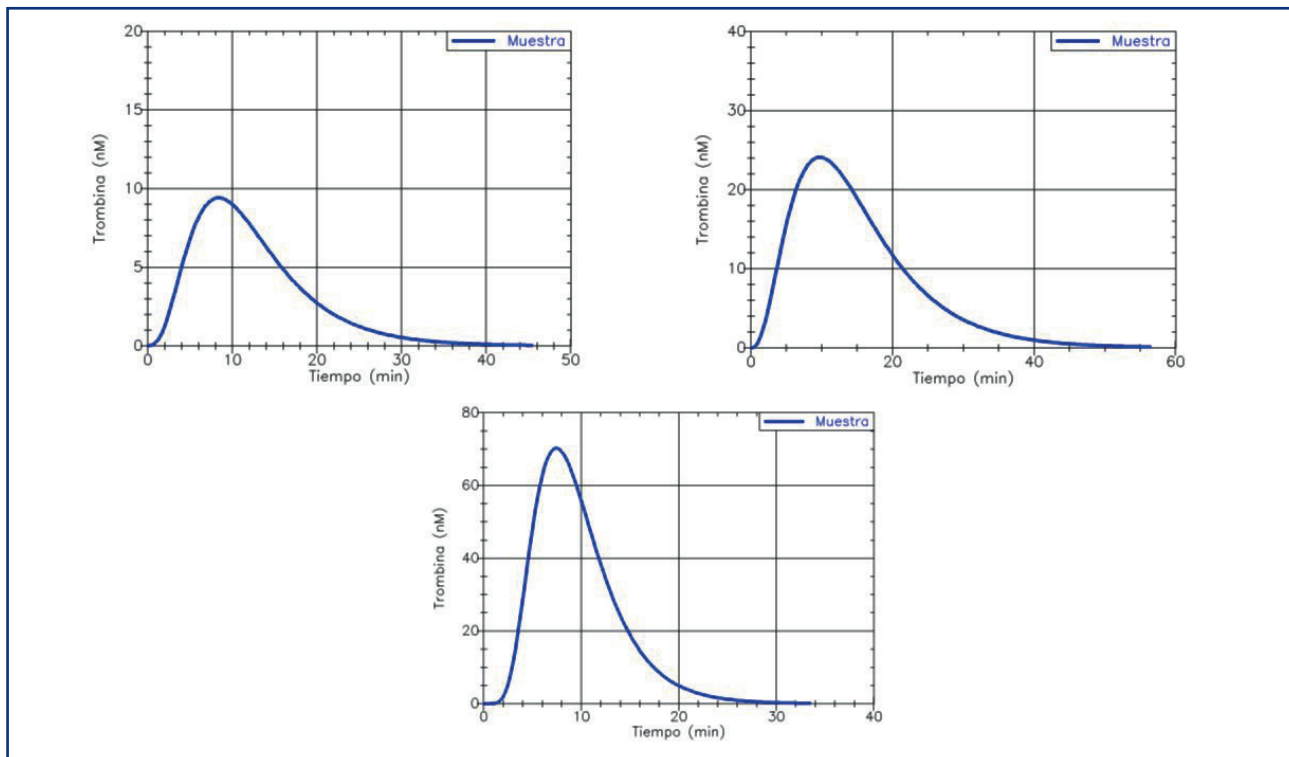


Figura 1.

to por Ewing y Kasper (1982), más conocido como el método Bethesda, el cual consiste en una determinación cuantitativa del inhibidor. No obstante, existe un método cualitativo más rápido de *screening* adicional y específico para hemofilia denominado test de Keeling, que, aunque poco conocido, nos podría ayudar a monitorizar al paciente con hemofilia. Nosotros proponemos este estudio en el que pretendemos, además de establecer el rango de positividad para el test de Keeling medido en el equipo de hemostasia automatizado ACL top 750 (Werfen, Barcelona, España), comprobar de qué manera puede contribuir en el manejo del paciente hemofílico.

Métodos: Estudio observacional en 40 muestras de plasma pararelacionar el nivel de inhibidor determinado mediante el test Bethesda con el test de Keeling. Se ha incluido un amplio rango de determinación incluyendo desde muestras de pacientes que no refieren inhibidor hasta muestras con título alto de inhibidor (rango de 0-487 UB), comprobando de ese modo el nivel de especificidad de ambas técnicas.

Resultados: Hemos podido encontrar el rango de positividad del test de Keeling para el que se considerarán positivas las muestras que sean inferiores al control en más de 5 unidades. Dicho test, ha demostrado ser una buena herramienta para la determinación del borrado completo del inhibidor, ya que el test Bethesda no presenta especificidad cuando el paciente tiene una concentración de anticuerpos contra el FVIII por debajo de 0,5UB, mientras que el test de Keeling es capaz de proporcionarnos valores positivos hasta que se negativiza el inhibidor en estos rangos, por lo que es más sensible. En este sentido, y si relacionamos los datos con la clínica del paciente, el ensayo Bethesda se volvió positivo a los 9 ± 3 meses, mientras que gracias al test de Keeling se pudo concretar cuánto tiempo se debía continuar con la ITI de manera más acertada y precisa en todos los casos, que fue un promedio de 4 ± 2 meses más aproximadamente. Además, es interesante ya que podría ser una herramienta muy útil a incluir para la monitorización en general, ya que es destacable que para 2 pacientes analizados que no referían inhibidor, el test de Keeling presentaba un descenso entre 8-10 unidades. Esto fue indicativo de necesitar un reajuste de dosis (Fig. 1).

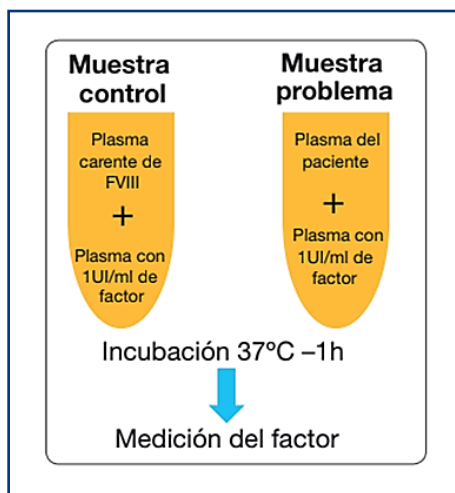


Figura 1.

Conclusiones: Esta prueba de detección es mucho más sensible que una prueba de Bethesda, además de ser más sencillo y rápido de realizar. Por ello, es una técnica que puede ser de utilidad para la monitorización del paciente hemofílico. Sería interesante incrementar el número de estudios que nos permita estandarizar todavía más dicho test para una estimación del posible rango del nivel de inhibidor que pueda presentar el paciente.

PO-347 Análisis de la calidad de aspirados y biopsias de médula ósea realizados en nuestro centro en un año

Fernández-Luis S; Gómez Lamas D; Montes-Moreno S; Ocio EM; Briz M

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Introducción: El estudio de médula ósea (MO) es esencial en el diagnóstico y seguimiento de muchas enfermedades hematológicas y debe integrar los resultados del aspirado (AMO) y la biopsia (BMO). La OMS recomienda que la longitud de la biopsia sea = 1,5 cm para permitir la valoración de 10 espacios intertrabeculares y un aspirado representativo debe contener grumos macroscópicos.

Metodología: Se evaluaron retrospectivamente los estudios de MO realizados durante un año (marzo 2018-febrero 2019) en nuestro hospital. Se valoró la calidad del AMO según la presencia de grumos y de la BMO según la longitud descrita en el informe de Anatomía Patológica; en los casos de más de un fragmento se sumaron sus longitudes. Se compararon los resultados entre adultos y niños menores de 12 años.

Resultados: Se analizaron 642 estudios en 430 pacientes. En todos se realizó AMO, obteniéndose BMO en 420 casos (65,4%). AMO (Fig. 1): En 553 procedimientos (86,1%) se obtuvieron grumos: abundantes en 75 (11,7%), normales en 417 (64,9%) y escasos en 61 (9,5%). En 89 casos (13,9%) la muestra fue de mala calidad: 83 sin grumos (12,9%) y 6 aspirados secos (0,9%).

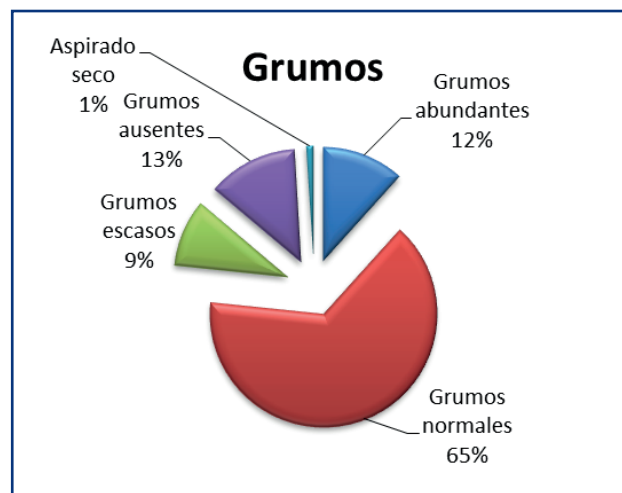


Figura 1. Aspirados de médula ósea.

Se revisó la historia clínica e histología de estos 89 casos: 21 con fibrosis medular (23,6%), 11 con infiltración masiva (12,4%), 2 con neoplasia no hematológica (2,2%), 11 aplasias o hipoplasias medulares (12,4%), 13 médulas hipocelulares tras tratamiento quimioterápico (14,6%), 6 con extensión normocelular a pesar de la ausencia de grumos (6,7%) y 1 muestra obtenida por traumatología (1,1%). En 24 casos (27% de las muestras sin grumos y 3,7% del total) no se pudo identificar causa justificante. BMO (Fig. 2): De las 420 biopsias, el tamaño fue valorable en 414 (1 extraviada, 5 tamaño no registrado). La media y la mediana fueron de 2,0 cm (0,4-3,6 cm). El 89,4% (370) midieron = 1,5 cm y el 65,2% (270) = 2 cm. El 10,6% (44) fueron < 1,5 cm y el 4,1% (17) niños: de los 48 estudios realizados en menores de 12 años, 18 fueron con BMO (37,5%). Hubo menos AMO con grumos que en adultos (77,1% frente a 86,9%, $p = 0,08$) y la longitud de la BMO también fue menor (mediana 1,7 cm frente a 2,0 cm, $p < 0,001$), siendo 14 BMO = 1,5 cm (77%).

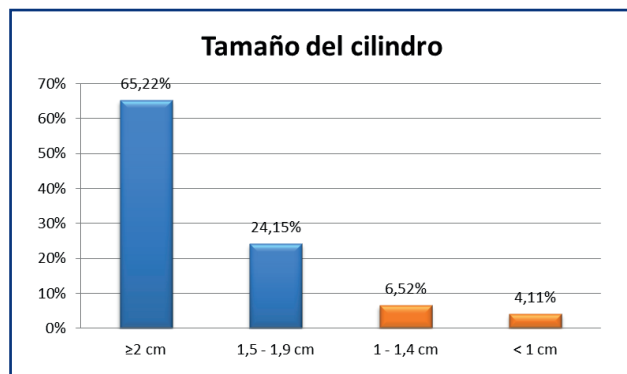


Figura 2. Biopsias de médula ósea.

Conclusiones: El 86,1% de los AMO contienen grumos. En la mayoría de los aspirados de mala calidad hay una causa que lo justifica, pero el 3,7% puede deberse a una mala técnica durante la extracción. El 89,4% de las BMO son de buena calidad (= 1,5 cm). De las de tamaño inferior solo el 0,9% es insuficiente para un diagnóstico anatomopatológico. Aunque en los menores de 12 años las muestras son discretamente peores, también cumplen los criterios de calidad establecidos.

Plaquetas

PO-348 Estudio de los trastornos plaquetarios hereditarios. Experiencia de un centro de diagnóstico

Martinho P¹; Azevedo J¹; Araújo LF¹; Silva Pinto C¹; Rodrigues MF²; Oliveira C²; Salvado R²; Carvalho M²; Costa M²; Pereira F²; Fidalgo T¹; Ribeiro ML¹

¹Laboratorio de Hematología Molecular. Servicio de Hematología Clínica. Centro Hospitalario Universitario. Coimbra, Portugal. ²Servicio de Inmunohemoterapia.

Hospital Santa Maria. Lisboa, Portugal. ³Servicio de Sangre y Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Universitario. Coimbra, Portugal. ⁴Servicio de Inmunohemoterapia. Hospital de São João. Oporto, Portugal. ⁵Servicio de Inmunohemoterapia. Hospital de São Teotónio. Viseu, Portugal

Introducción: Los trastornos plaquetarios hereditarios (TPH) - trombopenias (TH) y trastornos funcionales (TFH) - son un grupo de patologías hereditarias raras cuyo estudio molecular por secuenciación directa de cada gen implicado es complejo, laborioso y se obtiene un diagnóstico final en apenas 50% de los pacientes. La secuenciación masiva (NGS), utilizando paneles de genes dirigidos, ha introducido beneficios importantes en lo que concierne al diagnóstico de las enfermedades hemorrágicas hereditarias, en especial los TPH en que existe una gran heterogeneidad genética y el gen candidato ni siempre es obvio.

Objetivo: Mejorar la capacidad de diagnóstico de pacientes con TPH por NGS.

Pacientes y métodos: Fueron estudiados desde mayo/17 un total de 48 pacientes (31 propósitos) con sospecha de TPH (TH = 40 y TFH = 8) (edad media 30,2 años, 25 mujeres). Todos los pacientes incluidos presentaban al menos dos de los siguientes criterios: trombopenia, antecedentes familiares de trombopenia, diátesis hemorrágica o estudios funcionales patológicos. Se aplicó un panel de 43 genes (Tabla I) de acuerdo con el protocolo IonS5™ (Thermo Fisher Scientific).

Resultados: En 39/48 pacientes (81,3%), fueron identificadas 31 variantes distintas (patogénicas y variantes de significado incierto). En 31/40 de los pacientes con TH: 19 variantes en los genes ITGA2B, ITGB3, GP9, NBEAL2, ANKRD26, TUBB1, PLG, F10, Y FGG. En los 8 pacientes con TFH: 11 variantes en ITGA2B, ITGB3, PLAU, TBXA2R, TUBB1, VWF, F11 Y FGG.

Diez de las variantes no se han descrito previamente (Tabla I). En otros pacientes (P) fueron encontradas variantes (V) ya descritas y asociadas a (i) trombocitopenia familiar tipo 2 (THC2): 2V/11P en ANKRD26 (c.-118C>T, c.-140C>G); (ii) macrotrombocitopenia congénita autosómica dominante (AD-MT): 1V/3P en ITGB3 (p.Arg760Cys); (iii) Síndrome Bernard-Soulier: 1V/1P en GP9 (p.Phe71Ser); (iv) trombostenia de Glanzmann: 2V/3P en ITGB3 (p.Leu222Pro, p.Glu642*) y 1V/2P en el ITGA2B (p.Ala989Thr); (v) 2V/2P en el gen PLAU (p.Thr248Met, p.Arg241His), el gen asociado a Síndrome Quebec. En dos pacientes se detectaron heterocigotías compuestas en NBEAL2 [p.Ala1650_Ala1652del; p.Val2118Ile] y ITGB3 [p.Arg169Ter; p.Arg760Cys]. En algunos pacientes se detectaron trastornos oligogénicos: además de las variantes asociadas a trastornos plaquetarios fueron detectadas variantes en otros genes, FGG, PLG, VWF, F11 y F10 que también cursan con patología hemorrágica. Así, 7 pacientes presentaron duplas heterocigotías ([NBEAL2+ANKRD26]; [ITGA2B+ITGB3]; [TUBB1+PL]; [GP9+ANKRD2]; [ITGA2B+VWF]; [NBEAL2+FGG]; [NBEAL2+F10]) y dos pacientes múltiples heterocigotías ([TBXA2R+VWF+F11]; [PLAU+TUBB1+FGG]).

Discusión: El uso de este panel de genes permitió identificar variantes en 77,5% de los pacientes con TH y 100% de los pacientes con TFH. La correlación genotipo/fenotipo fue explicativa en los pacientes con TH y TFH. La presencia de heterocigotías compuestas, duplas y múltiples heterocigotías permitieron explicar

Tabla I. Variantes patogénicas nuevas detectadas en la cohorte de 48 pacientes con el panel trombosis y hemostasia*

Gen	Exón	Nucleótido	Aminoácido	Zigotia
ANKRD26	17	c.1745T>A	p.Ile582Asn	HTZ
NBEAL2	11	c.1189T>C	p.Ser397Pro	HTZ
NBEAL2	27	c.3836C>T	p.Ala1279Val	HTZ
NBEAL2	27	c.4180delG	p.Pro1395Argfs*59	HMZ
NBEAL2	40	c.6449C>G	p.Thr2150Ser	HTZ
PLAU	8	c.722G>A	p.Arg241His	HTZ
PLAU	8	c.743C>T	p.Thr248Met	HTZ
TBXA2R	2	c.656T>A	p.Val219Glu	HTZ
F11	15	c.1846G>A	p.Asp616Asn	HTZ
FGG	3	c.188A>T	p.Asp63Val	HTZ

*Asociados a anomalías de factores de la coagulación: F2, F3, F5, F7, F8, F9, F10, F11, F13A1, F13B, LMAN1, MCFD2, FGA, FGB, FGG, GGCX, VKORC1, VWF; asociados a trombosis: PROC, PROS1, SERPINC1, SERPINE1, SERPINF2, THBD, PLAT, PLG, ANXA5, F12; asociados a trastornos plaquetarios: GPIIBB, GP1BA, GP9, ITGA2B, ITGB3, NBEAL2, NBEA, GP6, TBXA2R, P2RY12, ANKRD26, CYCS, PLA2G4A, TUBB1, PLAU.

fenotipos más severos. En los 22,5% de los pacientes con TH sin variantes identificadas no podemos excluir que tengan variantes en otros genes no incluidos en este panel. Esta estrategia inicial de estudio de las TPH en nuestro centro aseguranos la más valía de un panel más alargado, con inclusión de más genes y así mejorar la eficacia diagnóstica. Sin embargo, el NGS se reveló una herramienta valiosa en nuestra práctica clínica proporcionando un diagnóstico más correcto y precoz de los TPH permitiendo una mejor orientación de estos pacientes con adecuación terapéutica y de la vigilancia.

PO-349 Papel del ácido siálico en la reactividad plaquetaria y en la hemólisis: estudio *in vitro*

Revilla N¹; de la Morena-Barrio ME²; Palma-Barqueros V¹; Miñano A¹; Ruiz-Pividal JF¹; Rivera J²; Vicente V²; Lozano ML²; Corral JR²

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. ²Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. Grupo de investigación CB15/00055. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

Introducción: La desialilación plaquetaria, así como la de otras proteínas involucradas en el sistema hemostático conlleva un aumento en su aclaramiento plasmático. Recientemente, se ha establecido la importancia del contenido de ácido siálico en el reconocimiento de eritrocitos, células endoteliales y plaquetas

durante el ataque del complemento mediado por el factor H, en el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). Además, un único trabajo demuestra que la desialilación plaquetaria conduce a una hiperreactividad plaquetaria.

Objetivo: Valorar el papel del ácido siálico en la activación plaquetaria y la susceptibilidad a la hemólisis mediada por complemento en un modelo *in vitro* de desialilación global.

Métodos: Se aplicó un modelo de desialilación *in vitro* por tratamiento con neuraminidasa de amplio espectro de plasma rico en plaquetas (PRP) y sangre total (ST) (12 h, 37 °C) de sujetos sanos. Los agonistas empleados en agregación plaquetaria fueron: colágeno (0,75 y 10 µg/mL); CRP-XL (1 y 10 µg/mL); ADP (2 y 10 µM); AA (1 y 1,6 mM); ristocetina (0,8, 1,0 y 1,25 mg/mL) y PAR-1 (10 y 25 µM). Mediante citometría de flujo (CF) se evaluó la unión a fibrinógeno y la expresión de P-selectina (CD62) y granulofisina (CD63) basal y tras activación con CRP-XL, ADP y PAR-1 (mismas dosis). La hemólisis espontánea (SSF 0,9%), inducida por H₂O₂ (4 mM), y por activación de proteasas (Cl₂Ca 100 mM) se analizó en ST sin y con neuraminidasa.

Resultados: La desialilación de PRP *in vitro* no provocó agregación espontánea en las plaquetas. Sin embargo, las plaquetas incubadas con neuraminidasa *in vitro* mostraron un aumento discreto, pero significativo de la expresión basal de CD63 (106,06% ± 14,73; p = 0,039; n = 37), sin aumento de la expresión de CD62 (96,92% ± 14,10; p = 0,057; n = 38) (Fig. 1).

Para la mayoría de agonistas utilizados, la agregación fue similar en PRP tratado con neuraminidasa (C+) que el mismo PRP sin tratar (C-), excepto con ristocetina a dosis baja (0,8 mg/mL) (69,0% ± 31,4 en C+ frente a 13,5% ± 10,8 en C-; p = 0,043; n = 5). En muestras C+ frente a C- se observó un aumento en la unión de fibrinógeno tras su activación con PAR-1 y ADP (Fig. 2B) y un aumento en la expresión de P-selectina con ADP (Fig. 2C).

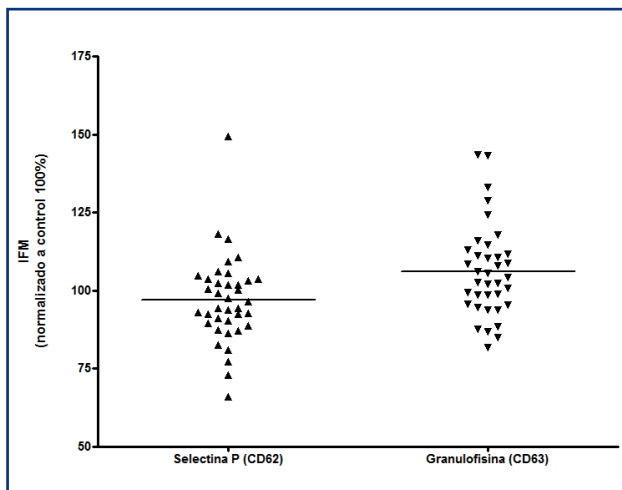


Figura 1. Expresión basal de CD63 (granulofisina) y CD62 (Selectina P) en plaquetas desialiladas. Los valores se expresan como intensidad media de fluorescencia (IFM) normalizada con la observada en la misma muestra sin tratar con neuraminidasa (100%). La línea horizontal representa la media.

No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de hemólisis en ninguna de las tres condiciones analizadas entre las muestras desialiladas y no desialiladas (n = 5).

Conclusiones: Este trabajo muestra que la desialilación completa y global no afecta a la hemólisis de forma notable, aunque debería evaluarse en sujetos con polimorfismos del factor H que incrementan el riesgo de SHUa. Sin embargo, la desialilación completa induce un moderado estado de hiperreactividad plaquetaria. Estos resultados abren la posibilidad de que, en pacientes con otros factores de riesgo isquémico, la desialilación podría exacerbar su riesgo trombótico y que inhibidores de neuraminidasa pudieran tener utilidad en disminuir dicha hiperreactividad plaquetaria sin aumentar el riesgo de sangrado.

Financiación: PI18/00598 (ISCIII&FEDER); y 19873/GERM/15 (Fundación Séneca).

PO-350 Evaluación de los estudios de agregación plaquetaria por transmisión de luz utilizando el coagulómetro de sobremesa Sysmex CS-2500. Viabilidad del método y rangos de referencia en población pediátrica

Gassiot S; Ruiz A; Suleman W; Estella C; Milián E; Portillo C; Ruiz L; Hernández G; Montserrat A; Isola I; Solsona M; Berrueto R; Ruiz-Llobet A; Mesegué M; Montesdeoca S; Faura A; González E; Camós M; Torredadell M

Hospital Sant Joan de Déu. Institut de Recerca Sant Joan de Déu. Barcelona

Introducción: La aparición de coagulómetros con canales de agregometría permite realizar estudios de agregometría por transmisión de luz (LTA) de forma automatizada en laboratorios

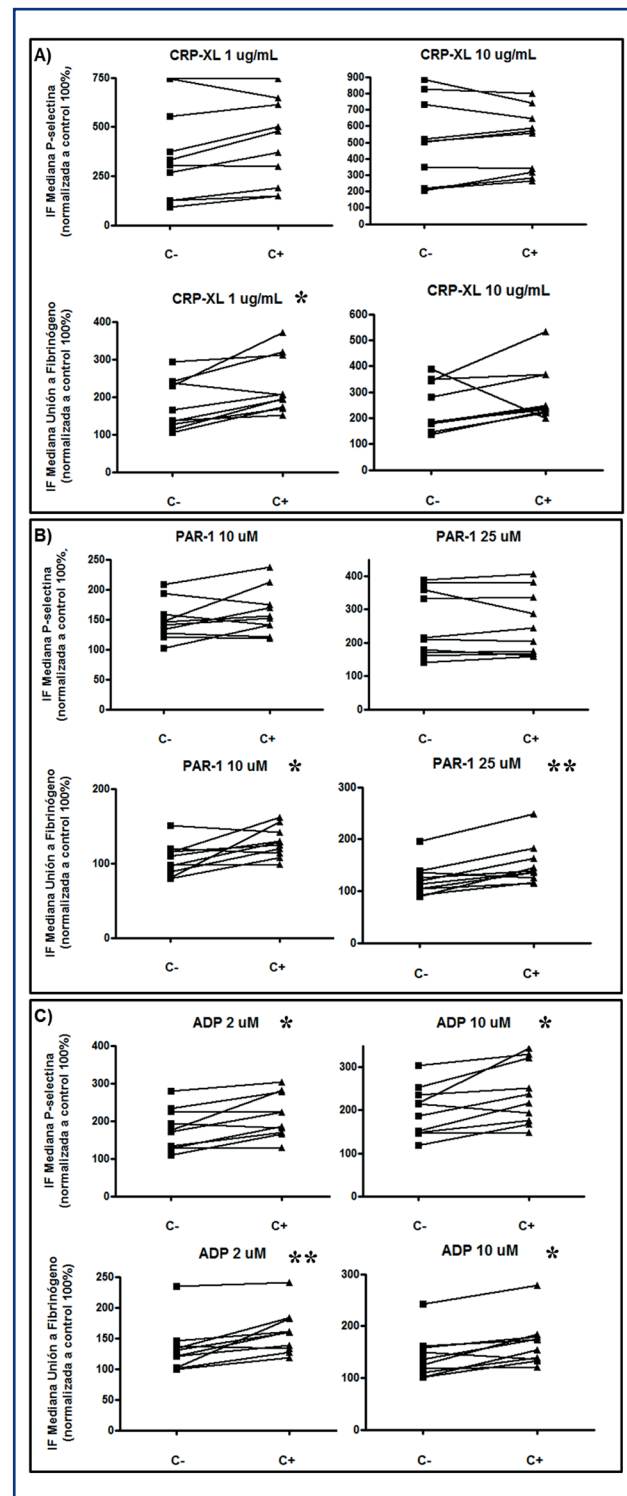


Figura 2. Unión de fibrinógeno y liberación de P-selectina tras activación con diferentes agonistas plaquetarios. Se representan los valores de intensidad de fluorescencia mediana de las plaquetas incubadas con neuraminidasa (C+) respecto a la misma plaqueta control sin neuraminidasa (C-) normalizada a un control interno sin agonista. *p < 0,05; **p < 0,01. Cada línea corresponde a un sujeto.

que hasta ahora no podían disponer de esta tecnología, por no ser coste-efectiva su adquisición. Hasta la fecha, hay pocas publicaciones que evalúan su uso (Bret 2018, Platton 2018) y ninguna en población pediátrica. **Objetivos:** Evaluar el uso de un coagulómetro de la serie CS-2x00 para el estudio de LTA automatizada y establecer los rangos de referencia en una población pediátrica (0-17 años).

Métodos: Entre febrero y mayo de 2019 se midió la agregación por LTA en una cohorte de controles sanos pediátricos utilizando un coagulómetro Sysmex CS-2500 (Sysmex UK). El rango de agonistas y concentraciones fue: ADP (2-5 μM), ácido araquidónico (1 nM), colágeno (2 $\mu\text{M}/\text{mL}$), ristocetina (0,6-1,2 mg/mL), epinefrina (5 μM). Los reactivos utilizados fueron de Hyphen Biomed (CE, France).

Resultados: Se estudiaron 41 controles sanos pediátricos, con una edad mediana de 11 años (extremos 0-17 años), 51% varones. La cifra media de plaquetas fue de 280 103/ μL (extremos 151-474 103/ μL) y el volumen plaquetario medio de 8,89 fl (extremos 6,2-4,5 fl). Se realizó una centrifugación a 200 rpm (10 minutos) para obtener el plasma rico en plaquetas (PRP) y una segunda a 1500 rpm (15 minutos) para obtener el plasma pobre (PPP). El volumen mínimo de PRP para realizar el panel completo fue de 1,02 mL y de PPP de 0,2 mL. Una vez cargados los reactivos, el analizador dispensa automáticamente los agonistas.

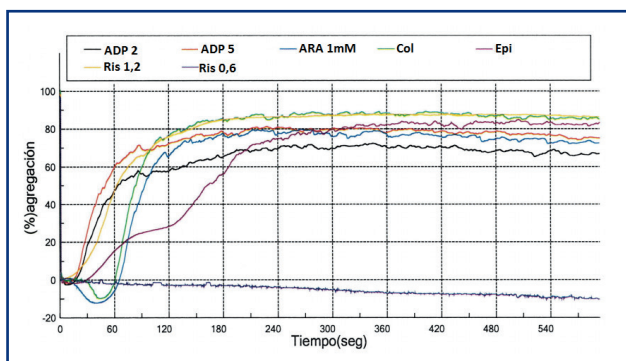


Figura 1. Porcentaje de agregación frente a tiempo.

Para poder iniciar las agregaciones, el analizador no puede estar procesando ninguna muestra y se tienen que cargar unas cubetas especiales. Hasta que no ha finalizado la primera parte del proceso no puede proseguir con los análisis de rutina. El tiempo medio real para terminar nuestro panel completo de agregación fue de 12 minutos por paciente y sólo se pueden realizar 6 pacientes simultáneamente (cabén un máximo de 48 cubetas especiales). Los datos obtenidos fueron el porcentaje de agregación máxima, final, desagregación, lag time (s), área debajo la curva (%*sec), velocidad máxima (%/sec), tiempo de velocidad máxima (s) y ángulo de velocidad máxima, y la correspondiente gráfica de % de agregación frente a tiempo (Fig. 1). En la tabla I se presentan la media agregación máxima (%), agregación final (%), y lag time (s) para cada agonista y concentración, indicándose entre paréntesis los valores para los percentiles 2.5-97.5.

Conclusiones: El analizador Sysmex Cs-2500 permite la realización estudios de agregación de forma automatizada, permite la elección y personalización de agonistas y concentraciones, y es una opción a considerar en centros en los que se quieran realizar estudios de forma puntual o programada. El volumen de muestra requerido es asequible para estudios de agregación plaquetaria en población pediátrica. Los porcentajes de agregación máxima para los distintos agonistas fueron ligeramente inferiores a los reportados en la literatura para población adulta y métodos de análisis similares (Platton, 2018). Es necesario ampliar la serie para poder realizar subestudios poblacionales con rangos de edad más estrechos.

PO-351 Aplicación del score Plasmic para la detección de púrpura trombótica trombocitopénica en el diagnóstico de MAT

Jiménez Julià SA; Aspas Requena G; López Andrade B; Ballester C; Pérez-Montaña A; Sánchez Raga JM¹; Cabello S; Uriol MG; Lo Riso L; Sampol A; Durán MA

Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca

Tabla I. Media de agregación máxima (%), agregación final (%) y lag time (s) para cada agonista y concentración

Agonista		Agregación máxima (%), media (p2,5-97,5)	Agregación final (%), media (p2,5-97,5)	Lag Time (s), media (p2,5-97,5)
ADP	2 μM	55,88 (22,21-87,74)	19,06 (0-74,38)	34,24 (21,70-71,90)
	5 μM	70,55 (46,93-87,99)	46,55 (0-80,38)	31,01 (18,76-59,29)
Ácido araquidónico	1 mM	79,99 (5,40-95,03)	67,71 (0-89,91)	76,49 (37,48-143,9)
Colágeno	2 $\mu\text{M}/\text{mL}$	79,17 (51,80-95,37)	62,98 (19,10-90,70)	79,60 (43,00-147,00)
Ristocetina	1,2 mg/mL	74,42 (3,38-89,09)	64,78 (0-87,20)	61,02 (25,66-297,1)
	0,6 mg/mL	8,65 (0-85,29)	0 (0-82,00)	65,45 (47,4-77,50)
Epinefrina	5 μM	75,67 (23,94-89,66)	65,89 (19,30-82,92)	151,1 (43,93-193,00)

Introducción: En 2017, el grupo de investigación de microangiopatías trombóticas (MAT) de Harvard desarrollo y publicó un score con el objetivo de distinguir a los pacientes con una mayor probabilidad de presentar una Púrpura Trombótica trombocitopénica (PTT) de otros tipos de MAT sin déficit de ADAMTS13. El *score* Plasmic, se basa en 7 componentes (Fig. 1) fácilmente obtenidos de la historia/entrevista clínica y divide a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto para PTT. Puede representar una herramienta útil de apoyo en el diagnóstico de MAT, además de facilitar las decisiones terapéuticas; especialmente en los centros que no disponen de la técnica o resultados de ADAMTS13 en < 24 h como es nuestro caso.

Score PLASMIC		
Parámetro	Resultado	Score
Cifra plaquetas	<30K	1
Creatinina	<2.0	1
INR	<1.5	1
VCM	<90	1
HEMOLISIS	Cualquiera: -Reticulocitos >2.5% -Haptoglobina Indet. -B.Ind >2mg/dl	1
Cáncer activo		1
Antecedente TCPH o T.Organo sólido		1
Clasificación:	Bajo riesgo 0-4 Intermedio 5 Alto riesgo 6-7	

Figura 1.

Objetivos: Validar de forma retrospectiva la fiabilidad de este *score* en un único centro.

Métodos: Se recogieron de forma retrospectiva 60 pacientes consecutivos (incluyendo adultos y niños) previamente diagnosticados de MAT en el Hospital Universitario Son Espases, entre enero 2010 y mayo 2019. Nuestra cohorte de validación incluye pacientes previamente diagnosticados de síndrome hemolítico urémico (SHU), Síndrome hemolítico Urémico atípico (SHUA), PTT, MAT asociada a trasplante, MAT asociada cáncer, MAT asociada embarazo (Tabla I). Se recopilamos todos los datos clínicos y variables del score en la fecha de diagnóstico inicial de MAT. Hemos utilizado tablas de contingencia en el *software* SPSS v.18 para calcular la asociación entre un score de alto riesgo y la probabilidad de tener PTT. También calculamos la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo de la puntuación (Fig. 2).

Resultados: De los 60 casos, un 25% (15) obtuvieron un score de alto riesgo. Dentro del grupo de PTT, la puntuación identificó un 75% (6) con alta probabilidad de presentar déficit severo de ADAMTS13 ($p = 0,001$), clasificando 2 casos como riesgo intermedio; con una sensibilidad diagnóstica del 75%. Del mismo modo, la puntuación identificó 9 falsos positivos: 1 SHU, 4 SHUA, 1 MAT asociada a trasplante, 2 MAT asociada embarazo y 1 MAT asociada neoplasia no hematológica. La especificidad de la prueba fue de 82,7%, el valor predictivo positivo 40% y el valor predictivo negativo 95,6% con una potencia global de 81,7%.

Tabla I. Descripción de grupos		
Edad	0-76 (Media 38a) < 18 años = 9 > 18 años = 51	
Sexo	Mujeres: 32 Hombres: 28	
MAT (n = 60)	SHU 9 SHUA 20 PTT 8 MAT trasplante 12 CID 1 MAT Cáncer 4 MAT embarazo 5 MAT sec fármaco (no TCPH) 1	
Grupos Plasmic score	Alto riesgo 15 (25%) Riesgo intermedio 19 (31.6%) Bajo riesgo 26 (43.3%)	
PTT (n = 8)	Alto riesgo 6 (75%) Riesgo intermedio 2 (25%) Bajo Riesgo 0 (0%)	
score alto riesgo/MAT (n = 15)	PTT 6 SHU 1 SHUA 4 CID 0 MAT Trasplante 1 MAT Cáncer 1 MAT embarazo 2 MAT sec Fármaco (no TCPH) 0	
Evaluación del score para PTT (cálculo bayesiano)	Sensibilidad 75% Especificidad 82,7% Valor predictivo positivo 40% Valor predictivo negativo 95,6% Potencia global test 81,7%	

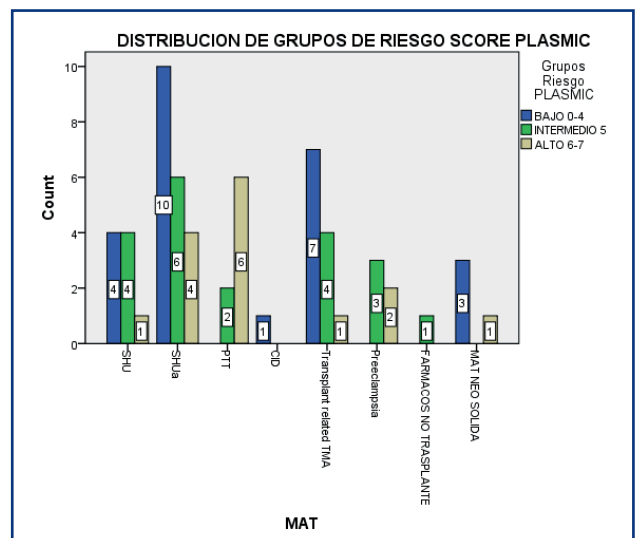


Figura 2.