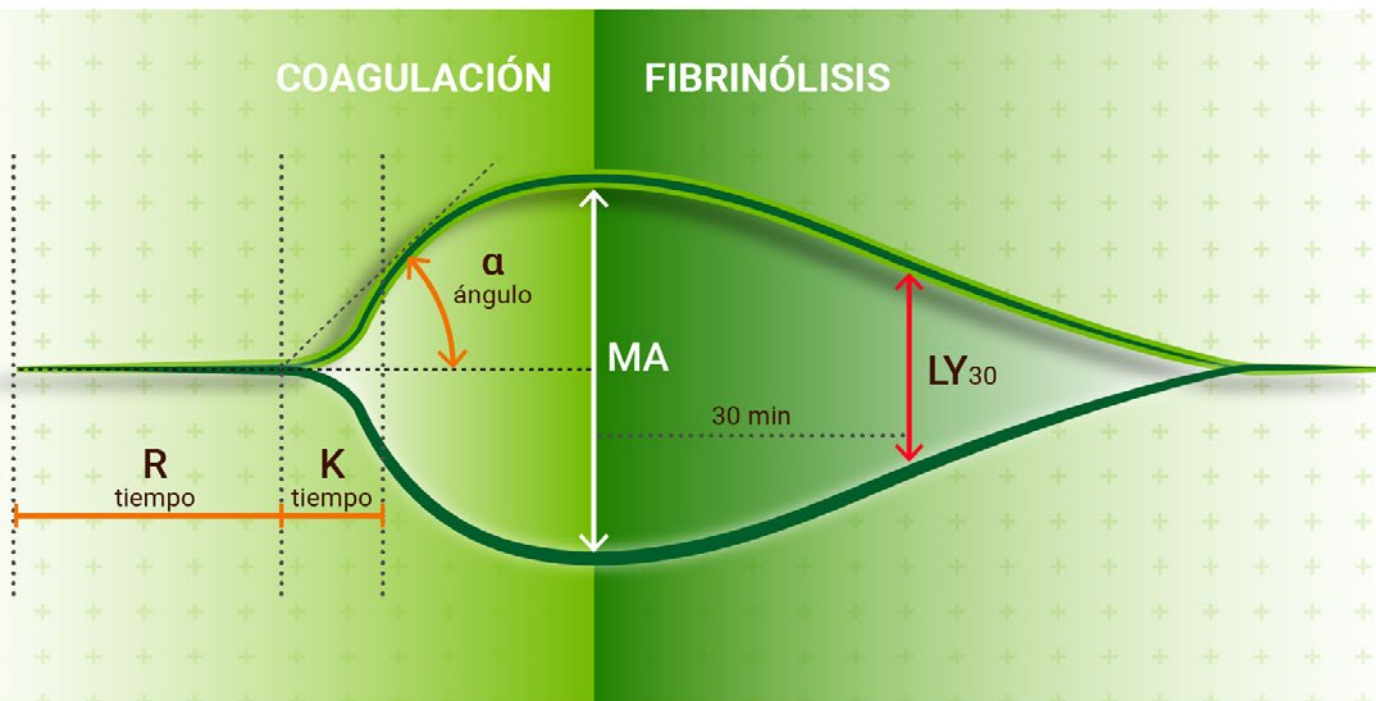


Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Volumen 2 · Número 2 · Abril-Junio 2025



SETH

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA



Grupo Cooperativo
Latinoamericano de
Hemostasia y Trombosis



PERMANYER
www.permanyer.com

Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Volumen 2 • Número 2 • Abril-Junio 2025

COMITÉ EDITORIAL

Grupo SETH

Editor en Jefe

Joan Carles Reverter Calatayud
*Hospital Clínic,
Barcelona, España*

Editores Asociados

María Teresa Álvarez Román
*Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España*

Santiago Bonanad Boix
*Hospital Universitari i Politècnic La Fe,
Valencia, España*

Pilar Llamas Sillero
*Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz,
Madrid, España*

Pilar Medina Badenes
*Hospital Universitari i Politècnic La Fe,
Valencia, España*

Manuel Rodríguez López
*Hospital Álvaro Cunqueiro,
Vigo, España*

Consejo Editorial

José María Bastida Bermejo
*Complejo Asistencial Universitario de Salamanca,
Salamanca, España*

Michael Calviño Suárez
*Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña,
A Coruña, España*

Ana Rosa Cid Haro
*Hospital Universitari i Politècnic La Fe,
Valencia, España*

Javier Corral de la Calle
*Hospital General Universitario Morales Meseguer,
Murcia, España*

José Ramón González Porras
*Complejo Asistencial Universitario de Salamanca,
Salamanca, España*

Víctor Jiménez Yuste
*Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España*

Grupo CLAHT

Editora en Jefe

Cristina Duboscq
*Hospital Británico de Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina*

Editores Asociados

Fernanda Andrade Orsi
*Universidade de Campinas, Hospital Clínico da Universidade de São Paulo,
São Paulo, Brasil*
*Universidade de Leiden,
Leiden, Holanda*

Maximiliano Berro Castiglioni
*Hospital de Clínicas, Universidad de la República,
Montevideo, Uruguay*

Patricia Casais
*Instituto de Investigaciones en Salud Pública, Universidad de Buenos Aires,
Hospital Bernardino Rivadavia,
Buenos Aires, Argentina*

Ricardo Martínez Zubietta
*Hospital Español de México,
Ciudad de México, México*

Jaime Pereira
*Pontificia Universidad Católica de Chile,
Santiago, Chile*

Consejo Editorial

Gabriela Cesarman
*Instituto Nacional de Cancerología,
Ciudad de México, México*

Marion Echenagucia
*Universidad Central de Venezuela,
Caracas, Venezuela*

Ricardo Forastiero
*De Medica Tec,
Buenos Aires, Argentina*

Ana C. Glembotsky
*Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,
Buenos Aires, Argentina*

Flavio A. Grimal
*Instituto Nacional de Cardiología,
Ciudad de México, México*

Cecilia Guillermo
*Hospital de Clínicas,
Montevideo, Uruguay*

Grupo SETH

Ramón Lecumberri Villamediana

*Clinica Universidad de Navarra,
Pamplona, España*

Eva Mingot Castellano

*Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Sevilla, España*

Vanessa Roldán Schilling

*Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,
Murcia, España*

Maria Dolores Tàssies Penella

*Hospital Clínic,
Barcelona, España*

Grupo CLAHT

João Carlos de Campos Guerra

*Hospital Israelita Albert Einstein,
São Paulo, Brasil*

Jorge Korin

*Sanatorio de los Arcos,
Buenos Aires, Argentina*

Marta Martinuzzo

*Hospital Italiano,
Buenos Aires, Argentina*

Silmara de Lima Montalvao

*Universidade de Campinas (UNICAMP),
São Paulo, Brasil*

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<https://publisher.revistahemostasiytrombosis.permanyer.com>



PERMANYER
www.permanyer.com

Permalyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permalyer@permalyer.com

ISSN: 2938-8740
Ref.: 10958AMAD252



www.permanyer.com

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Hemostasia y Trombosis es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
© 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permalyer.

Diseño e ilustración de portada: Dioni González Boza

Editorial

Editorial

Cristina Duboscq^{1,2} y Joan C. Reverter^{3,4*}

¹Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT), Montevideo, Uruguay; ²Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ³Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), Madrid, España; ⁴Hospital Clínic, Barcelona, España

En este tercer número de la revista continuamos con el compromiso editorial de ofrecer contenidos rigurosos, actualizados y clínicamente relevantes en el campo de la hemostasia y la trombosis. La constante evolución de la disciplina, con una continua innovación terapéutica y tecnológica, nos lleva a la necesidad de disponer de espacios de reflexión científica que permitan compartir experiencias, contrastar resultados y fomentar la mejora asistencial basada en la evidencia. Esta reflexión científica debe ser, por la progresiva complejidad del ámbito, multidisciplinaria y lo más amplia posible. No se puede imaginar el progreso en la hemostasia y la trombosis sin esta transversalidad. En este sentido, queremos destacar la publicación en este número de la primera parte de un documento de consenso multidisciplinario sobre las pruebas viscoelásticas, las cuales, con su opción de empleo como punto de atención de coagulación, se han convertido en una herramienta enormemente útil en la gestión del paciente con sangrado agudo. Este consenso se ha redactado con la participación de expertos procedentes de tres sociedades involucradas en el empleo y el desarrollo de las aplicaciones de las pruebas viscoelásticas: la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (Semedlab) y la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). La primera parte del consenso, que es la que se publica en este número, aborda la

revisión de los fundamentos técnicos de los dispositivos disponibles para pruebas viscoelásticas, los escenarios clínicos donde su aplicación está mejor establecida, los protocolos de calidad analítica, los modelos de implementación asistencial y el impacto económico de su uso en relación con el ahorro de hemoderivados y la reducción de la estancia hospitalaria. La visión de estos expertos de las áreas de anestesiología, hematología y laboratorio nos permite conocer de primera mano lo último en este tipo de analizadores.

Continuando en el terreno del laboratorio de hemostasia, se presenta en este número un estudio multicéntrico realizado en tres laboratorios de la ciudad de Buenos Aires, en el que se analiza la interferencia del anticoagulante lúpico en la medición analítica de la actividad de los factores VIII, IX y XI. Para solventar esta interferencia se han propuesto algunos métodos que desafortunadamente no pueden realizarse en la mayoría de los laboratorios, y su empleo queda limitado a unos pocos centros especializados. En el trabajo se propone la utilización de un reactivo del tiempo de tromboplastina parcial activada que emplea un activador a base de sílice, con una alta concentración de fosfolípidos, el cual permite, en presencia de anticoagulante lúpico, obtener valores más fiables de los factores que los métodos coagulativo y cromogénico. Los resultados muestran que el método propuesto puede evitar falsos diagnósticos de deficiencia de factores,

*Correspondencia:

Joan C. Reverter
E-mail: reverter@clinic.cat

Fecha de recepción: 01-07-2025

Fecha de aceptación: 10-07-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000046

Disponible en línea: 02-09-2025

Hemost Trombos. 2025;2(2):43-44

www.revistahemostasiaytrombosis.com

mejorando la precisión diagnóstica en pacientes con coagulopatías adquiridas o autoinmunitarias.

En el ámbito de las enfermedades hemorrágicas, se presentan varias aportaciones centradas en las coagulopatías hemorrágicas congénitas. En primer lugar, hay que destacar una revisión muy interesante sobre el tratamiento actual de la enfermedad de Von Willebrand, centrada en el valor de realizar profilaxis con hemoderivados. Tras analizar las evidencias disponibles, los autores concluyen que la profilaxis en pacientes con antecedente de sangrado grave y frecuente es superior al tratamiento a demanda, y que debería aplicarse independientemente del tipo de enfermedad de Von Willebrand, de la edad y del sexo.

Además, en este número se pueden encontrar dos casos clínicos, ambos centrados en el tratamiento de la hemofilia A con emicizumab. El primero es un

detallado caso clínico de un paciente joven con hemofilia A grave sin inhibidores, en el que la disminución progresiva de la eficacia de los factores VIII de vida media extendida llevó al cambio de fármaco para, con ello, alcanzar un adecuado control de la enfermedad. En el segundo se refieren dos pacientes pediátricos con hemofilia A tratados con emicizumab que desarrollaron anticuerpos antifármaco, analizando la evolución analítica, el impacto sobre las concentraciones plasmáticas de emicizumab y las medidas adoptadas para mantener la profilaxis.

En su conjunto, en este número de *Hemostasia y Trombosis – Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia* se ofrece una panorámica diversa y actualizada sobre algunos importantes retos y avances en la práctica de la hemostasia clínica y de laboratorio.

Perspectiva multidisciplinaria del uso de test viscoelásticos en la práctica clínica (parte 1)

Multidisciplinary perspective on the use of viscoelastic tests in clinical practice (part 1)

Sonia M.^a Veiras^{1a*}, Raquel Ferrandis^{2a}, Pilar Paniagua^{3a}, Azucena Pajares^{2a}, Rosa Beltrao^{4a}, Esther Méndez^{5a}, Gabriel J. Yanes^{6a}, M.^a Jesús Lorenzo^{7b}, Fco. Javier Lirón^{8b}, Ricardo Alonso^{9b}, Cecilia Cueto^{10b}, Noèlia Vilalta^{11c} y Marta Barquero^{12a}

¹Servicio de Anestesia, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela; ²Servicio de Anestesia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ³Servicio de Anestesia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁴Servicio de Anestesia, Complejo Hospitalario Clínico Universitario San Carlos, Madrid; ⁵Servicio de Anestesia, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; ⁶Servicio de Anestesia, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ⁷Área de Análisis Clínicos, Hospital Clínico Universitario de Vigo, Vigo; ⁸Área de Diagnóstico Biológico, Hospital Universitario la Ribera, Alzira, Valencia; ⁹Área de Análisis Clínicos, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ¹⁰Área de Análisis Clínicos, Hospital 12 de Octubre, Madrid; ¹¹Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ¹²Unidad de Anestesiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. España

^aSociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR); ^bSociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEMEDLAB);

^cSociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)

Resumen

Los test viscoelásticos (TVE) o point of care de coagulación (POCC) son herramientas clave en el manejo de la hemorragia, especialmente en cirugía, pero su uso se expande a otros ámbitos como obstetricia, pacientes en ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) y quemados. Aunque su papel en cirugía cardíaca, politraumatizados y trasplante hepático está más consolidado, la evidencia sobre su impacto en la mortalidad sigue siendo controvertida. Una de las principales limitaciones es la falta de validación de resultados, ya que los TVE no son comparables con los test estándar de coagulación, y muestran una variabilidad significativa (hasta el 83% en ROTEM®). Además, el control de calidad no siempre depende del laboratorio, lo que puede afectar su fiabilidad. Anestesiología, laboratorio y hematología participan en su interpretación. Este documento, respaldado por sus sociedades científicas, busca ofrecer una visión integral sobre su funcionamiento, evidencia, implementación, control de calidad y posibles beneficios económicos.

Palabras clave: Test viscoelásticos. Tromboelastografía. Tromboelastometría. Consenso.

Abstract

Viscoelastic tests (VET) or point-of-care coagulation (POCC) devices are key tools in hemorrhage management, especially in surgery, but their use is expanding to other fields such as obstetrics, ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) patients, and burn victims. While their role in cardiac surgery, polytrauma, and liver transplantation is more established, evidence regarding their impact on mortality remains controversial. One of the main limitations is the lack of result validation, as VETs are not comparable to standard coagulation tests, showing significant variability (up to 83% in ROTEM®). Additionally, quality control is not always managed by the laboratory, which may affect reliability. Anesthesiology, laboratory medicine, and hematology are involved

*Correspondencia:

Sonia M.^a Veiras
E-mail: veiras1@gmail.com

Fecha de recepción: 21-02-2025
Fecha de aceptación: 13-05-2025
DOI: 10.24875/RHT.25000007

Disponible en línea: 02-09-2025
Hemost Trombos. 2025;2(2):45-63
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

in their interpretation. This document, supported by scientific societies from these specialties, aims to provide a comprehensive perspective on their functionality, scientific evidence, implementation, quality control, and potential economic benefits.

Keywords: Viscoelastic tests. Thromboelastography. Thromboelastometry. Consensus.

Introducción

Los test viscoelásticos (TVE) o *point of care* de coagulación (POCC) se han convertido en herramienta importante en el manejo de la hemorragia en diversos ámbitos.

Si bien el paciente quirúrgico ha sido el protagonista del beneficio del manejo con TVE, cada vez hay más escenarios fuera del área quirúrgica que pueden verse favorecidos con el uso de estos dispositivos.

En algunos escenarios, el uso de TVE parece consolidado, en concreto la cirugía cardíaca, la atención al politraumatizado y el trasplante hepático son procedimientos donde los TVE se han establecido firmemente como guía de la terapia de corrección hemostática. Existen otras especialidades donde estos dispositivos POCC no se han establecido, pero en la literatura científica se abren nuevas expectativas de uso, como en obstetricia, quemados, pacientes en ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea), etc.

La realidad es que incluso en los ámbitos donde los TVE parecen más consolidados, la evidencia científica es controvertida y cuesta encontrar conclusiones fuertes de descenso de la mortalidad o mejora de la evolución de los pacientes cuya hemostasia ha sido guiada por los objetivos extraídos de los resultados de los dispositivos POCC.

Hay una aparente falta de validación de los resultados, entre otros motivos porque los TVE no son comparables a los test estándar de coagulación. El coeficiente de variación (medida de precisión y control de calidad interna para un ensayo) es del 5% para las pruebas de laboratorio estándar, pero llega a ser del 39% para tromboelastografía (TEG) y de hasta el 83% para tromboelastometría (ROTEM®).

El control de calidad de los TVE es ajeno en muchos centros al servicio de laboratorio y se realiza por los propios usuarios habituales del dispositivo, pero este hecho puede también restar fiabilidad a los resultados.

Diversas especialidades médicas participan en el uso clínico y/o en la interpretación de resultados de los TVE, en concreto anestesiología, laboratorio y hematología. Las sociedades científicas de las tres especialidades se han reunido en este documento para plasmar una perspectiva global acerca de estos dispositivos y transmitir la información más actualizada sobre los

fundamentos básicos de su funcionamiento, la evidencia científica de su uso en diversos escenarios clínicos, los diferentes modelos de implementación, el control de calidad y el ahorro de costes entre otros aspectos.

Propósito del documento

- Exponer de forma conjunta desde las tres sociedades científicas la conveniencia y la utilidad de los POCC como medida de manejo hemostático en el paciente sangrante.
- Consensuar la mejor forma de realizar estos test, de modo que podamos reducir su variación analítica, expresada como el coeficiente de variación en sus resultados y dar así robustez a estos.
- Examinar la conveniencia económica del uso de estos dispositivos en relación con el ahorro de hemoderivados y un control más precoz del cuadro hemorrágico.

Destinatarios del documento

Facultativos de las distintas especialidades que manejan o desean manejar estos TVE como parte de su arsenal terapéutico, esto es, terapéutico y diagnóstico.

Descripción de test viscoelásticos disponibles en el mercado. Principios de funcionamiento

Fundamentos de los test viscoelásticos

Los TVE nos proporcionan una visión de la coagulación más cercana a la realidad de la que nos ofrecen los test estándar del laboratorio clínico. Estas pruebas nos dan una información dinámica y global de las propiedades viscoelásticas de la sangre al integrar las plaquetas, los componentes de la cascada de coagulación y los elementos celulares de la sangre. Básicamente, los ensayos consisten en provocar la coagulación *in vitro* de la muestra del paciente con diferentes reactivos que activan la vía intrínseca o extrínseca y que reflejan las características del coágulo. Existen varios analizadores para la realización de las pruebas viscoelásticas, que mediante diferentes tecnologías nos ofrecen los resultados en forma de gráficas y parámetros con datos numéricos que nos informan de la calidad del coágulo (Tabla 1).

Tabla 1. Dispositivos *point of care* de coagulación disponibles en el mercado

Analizador	Empresa	Tecnología	Presentación
TEG® 5000	Haemonetics	Tromboelastografía rotacional	Reactivos líquidos independientes
ROTEM® Delta	Instrumentation Laboratory (Werfen)	Tromboelastometría rotacional	Reactivos líquidos independientes
ROTEM® Sigma	Instrumentation Laboratory (Werfen)	Tromboelastometría rotacional	Test en cartuchos
ClotPro®	Enicor GmbH (Haemonetics)	Tromboelastometría rotacional	Reactivos liofilizados precargados en puntas
TEG® 6S	Haemonetics	Resonancia armónica	Test en cartuchos
Quantra®	Hemosonics (Stago)	Sonorheometría (SERR)	Test en cartuchos
Sonoclot®	Sienco Inc.	Microviscosimetría	Reactivos líquidos independientes

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de los distintos dispositivos

Test	Ventajas	Desventajas
Individuales ROTEM® Delta ClotPro® Sonoclot®	Menor volumen de muestra Válido para bajo volumen de muestra (pediátricas) Permite elegir el test que realizar según algoritmo; más barato	Mayor variabilidad, al ser el pipeteo de muestra manual Necesidad de mayor capacitación del usuario
Cartuchos ROTEM® Sigma TEG® 6S Quantra®	Más fácil el procesamiento de la muestra Menos necesidad de personal experto Menor variabilidad preanalítica	Mayor volumen de muestra (excepto TEG® 6S) No válido para bajo volumen de muestra (pediátricas) Más caros

Aunque podría considerarse que los analizadores disponibles pretenden alcanzar un mismo objetivo, presentan diferencias entre sí. En la [tabla 2](#) se recogen las principales ventajas e inconvenientes de cada uno.

Tromboelastografía TEG® 5000

El principio de la técnica de la tromboelastografía rotacional del TEG® 5000 (Haemonetics) consiste en provocar *in vitro* la coagulación de una muestra (360 µl) de sangre del paciente en una pequeña cubeta que gira con un movimiento uniforme y constante. La cubeta desechable que se encuentra a una temperatura de 37 °C rota de forma alternativa (4° 75' cada 5 s) sobre un pequeño eje o pistón fijo. A medida que la sangre se coagula, se incrementa la resistencia por el coágulo y estas variaciones son registradas por un transductor electromagnético, que lo convierte en una señal eléctrica, que el *software* del analizador traduce a una gráfica y resultados numéricos ([Fig. 1](#)). Las variaciones registradas van a depender tanto de la cinética como de las características del coágulo¹⁻³.

El analizador dispone de dos canales independientes y reactivos líquidos para la realización de los test.

Los parámetros y test disponibles se encuentran en las [tablas 3, 4 y 5](#).

En abril de 2023 se realizó un cambio en el reactivo de FIBTEM C contenido en los cartuchos de ROTEM® Sigma Complete y Sigma Complete + Heparina. La formulación se mejoró con la adición de tirofibrán a la ya existente citocalasina D, ambos inhibidores plaquetarios, consiguiendo con ello una eliminación casi total de las plaquetas en la prueba de FIBTEM C. El objetivo de la nueva formulación era abordar un problema con muestras con altos niveles de plaquetas.

En 2024, un grupo de trabajo de Gales observó en pacientes obstétricas una disminución de los valores de corte del FIBTEM C A5 (1-2 mm) respecto a lotes de cartuchos anteriores (IVDD) como consecuencia de la mejora de la prueba con la adición de tirofibrán. Esto significa que los algoritmos de decisión clínica podrían requerir un ajuste para evitar transfusiones inadecuadas (adicionales) de concentrado de fibrinógeno. Sin embargo, solo existe evidencia en un solo centro y queda pendiente conocer si esta modificación también afecta a otros escenarios (cirugía cardíaca, trasplante hepático o traumatología).

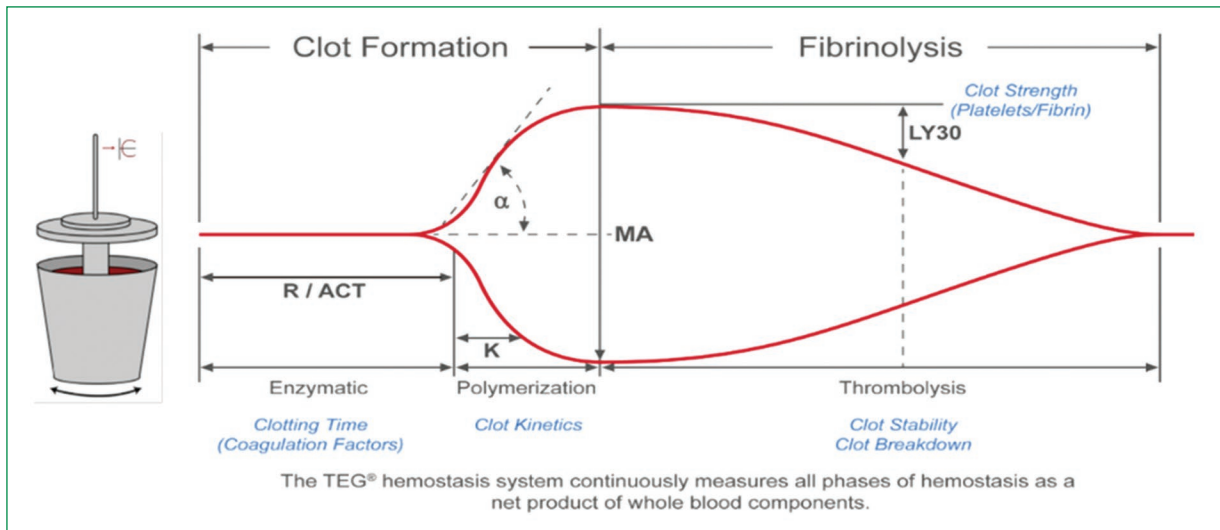


Figura 1. Fases y parámetros de la formación del coágulo en el sistema TEG (cortesía de Ferrer, Haemonetics Corp.¹).

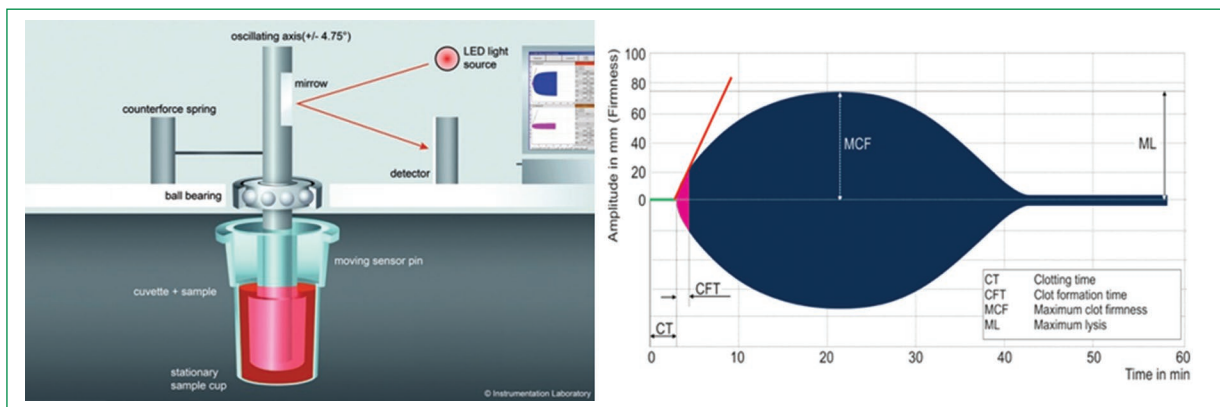


Figura 2. Esquema del funcionamiento del sistema ROTEM (cortesía de Werfen⁴).

Tromboelastometría rotacional (ROTEM® Delta)

La tromboelastometría rotacional ROTEM® tiene un fundamento muy similar al de la TEG. Su tecnología se basa en que la cubeta desechable, que está atemperada a 37 °C y sobre la que se deposita la sangre total citratada del paciente [330 µl]) permanece fija y es el eje o pistón vertical que se introduce en la muestra el que oscila (4° 75' cada 6 s). El movimiento es detectado por un sistema óptico situado en el extremo superior y cuyos datos son transferidos y procesados por el software específico del analizador⁴. Cuando se produce la coagulación de la muestra se modifica la resistencia al giro del pistón, se reduce la amplitud de rotación del eje y estos datos son registrados e interpretados por el

analizador transformándolos en una gráfica con sus valores, que van a depender de la cinética y de las características del coágulo (Fig. 2).

El modelo Delta dispone de cuatro canales independientes y reactivos líquidos para la realización de cinco test diferentes que pueden procesarse de forma independiente y según algoritmos o indicaciones^{2,3,5}.

Parámetros y test disponibles en las tablas 3, 4 y 5.

Tromboelastometría rotacional (ROTEM® Sigma)

Sistema pensado fundamentalmente para realizar los test en el punto de atención al paciente (POCT). Se basa en la tecnología de cartucho, es un sistema cerrado, fácil de usar y completamente automatizado, no es necesario

Tabla 3. Parámetros de los diferentes analizadores de tests viscoelásticos

Descripción parámetros	TEG® 5000	ROTEM® Delta y Sigma	ClotPro® System	TEG® 6S	Quantra®	Descripción
Tiempo de reacción/coagulación	R/ACT (s)	CT (s)	CT (s)	R/ACT (s)	CT (s)	Parámetros que nos permiten valorar la formación del coágulo (factores de coagulación y anticoagulantes)
Tiempo de formación del coágulo	K (s)	CFT (s)	CFT (s)	K (mm)	-	
Tiempo de coagulación con heparinasa	-	-	-	-	CTH (s)	
Ratio tiempo de coagulación	-	-	-	-	CTR	
Fortaleza del coágulo. Amplitud a distintos tiempos (5, 10 y 20 minutos)	A10 (mm)	A5, A10, A20	A5, A10, A20	A10 (mm)	-	Parámetros que nos permiten valorar la firmeza del coágulo
Contribución del fibrinógeno a la fortaleza del coágulo	-	-	-	-	FCS (hPa)	
Contribución de las plaquetas a la fortaleza del coágulo	-	-	-	-	PCS (hPa)	
Máxima firmeza del coágulo	MA (mm)	MCF (mm)	MCF (mm)	MA (mm)	CS (hPa)	
Estabilidad a la lisis del coágulo. Lisis a los 30 minutos	LY30 (%)	LY30 (mm)	LY30 (mm)	LY30 (mm)	-	Parámetros que nos permiten valorar la estabilidad del coágulo y/o fibrinólisis
Estabilidad del coágulo. Lisis máxima	ML	ML	ML	-	CSL (%)	

A5: amplitud de coágulo a los 5 minutos; A10: amplitud a los 10 minutos A20: amplitud a los 20 minutos; CFT: *clotting firmness time*; CS: *clot stiffness*; CT: *clotting time*; LY: *lysis*; FCS: *fibrinogen contribution to clot stiffness*; CSL: *clot stability to lysis*; K (K-time): tiempo de formación del coágulo; MA: máxima firmeza del coágulo en TEG; MCF: máxima firmeza del coágulo en ROTEM; PCS: *platelet contribution to clot stiffness*; R/ACT: resultado del tiempo de coagulación activado.

pipetear ni preparar la prueba, el tubo con la muestra de sangre total citratada se pincha directamente en el cartucho que se introduce en el analizador (Fig. 3). Cada cartucho dispone en su interior de unas cámaras/pocillos con los reactivos necesarios para realizar los diferentes test. Los resultados se expresan en gráficas y datos numéricos de forma similar al ROTEM® Delta.

Los parámetros y test disponibles con su descripción se pueden consultar en las tablas 3, 4 y 5.

Tromboelastometría ClotPro® System

El ClotPro® System^{1,6} es un analizador de viscoelastometría de seis canales, utiliza la trombolastografía de movimiento elástico, una técnica mejorada de viscoelastometría de nueva generación. De manera similar a los sistemas de tromboelastometría rotacional convencionales, la superficie de la copa y el pin experimentan un movimiento relativo de unos 5° impulsado por un elemento elástico. En el analizador ClotPro® la copa es la que gira y el pin permanece. La rotación de la copa es detectada por un sensor electrónico sensible a las

modificaciones de la rotación. Durante la formación del coágulo el movimiento entre la copa y el pin se va reduciendo a medida que se incrementa la resistencia por el coágulo, esos datos son registrados por el analizador que interpreta en forma de gráficas y resultados numéricos (Fig. 4).

Los reactivos para cada ensayo vienen liofilizados precargados en puntas de pipeta. La muestra de sangre citratada es pipeteada con estas puntas (340 µl) de forma que se mezcla con el reactivo de forma sencilla y segura. El analizador dispone de seis canales independientes y nueve test diferentes cuyos reactivos están precargados en puntas de pipeta para realizar de forma independiente.

En la actualidad solo el sistema ClotPro® dispone de test específicos de escrutinio para la detección de los anticoagulantes orales directos (AOD) antagonistas del factor X (FX) de la coagulación (apixabán, rivaroxabán, edoxabán) y de la trombina (FII) (dabigatrán) (a,b). Presentan elevada sensibilidad y especificidad para detectar AOD, de gran utilidad en situaciones de urgencias^{7,8}.

Tabla 4. Cartuchos y test disponibles en TEG® 6S, ROTEM® Sigma y Quantra®

Analizador	Cartucho	Test	Descripción
ROTEM® Sigma	Rotem Sigma Complete	EXTEM	Evaluación rápida de la formación de coágulo, polimerización de fibrina y fibrinólisis a través de la vía extrínseca e intrínseca
		INTEM FIBTEM	Evaluación cualitativa del estado de fibrinógeno Diferencia entre la hiperfibrinólisis y la detración de coágulos mediada por plaquetas/deficiencia de FXIII
		APTEM	Especialmente adecuado para pacientes que necesiten un diagnóstico de fibrinólisis
	Rotem Sigma Complete + Hep	EXTEM	Evaluación rápida de la formación del coágulo y polimerización de fibrina a través de la vía extrínseca e intrínseca
		INTEM FIBTEM	Evaluación cualitativa del estado de fibrinógeno Diferencia entre la deficiencia de factores y el efecto de la heparina
		HEPTEM	Recomendado para pacientes con heparina terapéutica y heparina endógena (heparinoides)
TEG® 6S	Global Hemostasis Cartridge	Test kaolín Kaolín TEG con heparinasa RapidTEG™ TEG funcional fibrinógeno	Permite una valoración global de la hemostasia del paciente Evaluación cualitativa del estado de fibrinógeno Diferencia entre la deficiencia de factores y el efecto de la heparina
	PlateletMapping® Cartridge	PlateletMapping®	Permite valorar la actividad plaquetaria estudiando su capacidad de agregación
Quantra®	QPlus Cartridge		Evalúa la formación del coágulo, la contribución del fibrinógeno y plaquetas a la firmeza del coágulo y la influencia de heparina Recomendado para cirugía cardiovascular y cirugía ortopédica
	QStat Cartridge		Incluye pruebas para evaluar las características de coágulo y lisis por medio de las vías intrínseca y extrínseca e incluye una prueba con tranexámico Indicado para cuidados intensivos, traumatología y trasplante hepático

Los parámetros y test disponibles con su descripción se pueden consultar en las [tablas 3, 4 y 5](#).

Tromboelastograma TEG® 6S

El sistema TEG® 6S (Haemonetics)¹ utiliza como novedad la tecnología de resonancia armónica, valora las propiedades físicas del coágulo utilizando ondas sonoras, de forma que la formación del coágulo se acompaña de cambios en la frecuencia de resonancia. Para medir la fuerza del coágulo con el método de resonancia, la muestra se expone a una frecuencia de vibración fija. A medida que la muestra realiza la transición del estado líquido a un estado de consistencia de gel durante la coagulación, aumentan el módulo de elasticidad y la frecuencia de la resonancia. La frecuencia de resonancia aumenta con el tiempo y con la firmeza del coágulo. Este analizador utiliza el sistema de cartuchos que contienen los reactivos necesarios

para los test, es un sistema cerrado y completamente automatizado. Se pipetea 400 µl de sangre total directamente en el cartucho. En los pocillos/cámaras del cartucho se forma el coágulo, que es sometido a ondas sonoras. El analizador muestra los resultados en forma de gráficas y valores numéricos ([Fig. 5](#)).

Los parámetros y test disponibles con su descripción se pueden consultar en las [tablas 3, 4 y 5](#).

Sistema Quantra®

El sistema Quantra® (hemosonics) se basa en una tecnología llamada sonorheometría SEER⁹⁻¹² (*sonic estimation of elasticity via resonance*, estimación sónica de la elasticidad mediante resonancia). Utiliza la tecnología de ultrasonidos para medir los cambios en la viscoelasticidad de la muestra. Es una tecnología que por medio de ultrasonidos mide la elasticidad del coágulo a intervalos de tiempo, la evolución de la

Tabla 5. Tests disponibles para TEG® 5000, ROTEM® delta y ClotPro®

TEG® 5000	ROTEM® Delta	ClotPro® System	Descripción
	Extem	Ex-Test	Rápida evaluación de la coagulación, activando la vía extrínseca con factor tisular recombinante
Kaolín TEG*	Intem	In-Test	Se evalúa la vía intrínseca activándola con Kaolín o ácido elárgico
TEG funcional fibrinógeno*	FIBTEM	Fib-Test	Evalúa la contribución de la fibrina y plaquetas en la firmeza del coágulo. Elimina la participación de las plaquetas mediante un inhibidor antagonista de la GPIIb/IIIa y/o citocalasina D
Kaolín TEG con heparinasa	Heptem	Hi-Test	Evalúa la presencia de heparina o heparinoides sintéticos en la muestra por acción de la heparinasa
	Aptem	Ap-Test	Evalúa la fibrinólisis utilizando aprotinina como antagonista directo de la plasmina
RapidTEG™			Ensayo para evaluar rápidamente las propiedades de la coagulación activando la vía intrínseca con Kaolín y la extrínseca con factor tisular
		RVV-Test	Test de escrutinio para detectar anticoagulantes directos del factor Xa. Utiliza como activador directo del FX veneno de víbora Russel
		ECA-Test	Test de escrutinio para detectar anticoagulantes directos del factor II (trombina). Utiliza como activador de la protrombina la ecarina
		TPA-Test	Permite evaluar la terapia antifibrinolítica del paciente. Para ello induce la fibrinólisis utilizando activador tisular del plasminógeno recombinante
TEG PlateletMapping®			Evalúa la inhibición/agregación de plaquetas

elasticidad se representa en una gráfica expresándose en hectopascales/minuto (hPa/min). Al medir la elasticidad se obtiene el parámetro PCS (*platelet contribution to clot stiffness*), relacionado con el número y la función de las plaquetas. Sistema completamente automatizado diseñado para facilitar su uso en el POCT, utiliza sistema de cartucho, fácil de usar y completamente automatizado, el tubo con la muestra de sangre total citratada se pincha directamente en el cartucho. La muestra es sometida a pulsos de ultrasonidos que generan unos datos que son interpretados por el analizador y visualizados en forma de diales y grandes guarismos (Fig. 6).

Sonoclot® Sienco

Este analizador se describe como un microviscosímetro¹³. Los componentes electrónicos son sensibles a cualquier resistencia al movimiento de la sonda que oscila y mueve dentro de la muestra de sangre. Cuanto mayor sea la viscosidad del fluido, mayor será la señal de salida generada por el analizador. La señal de

**Figura 3.** Ejemplo de cartucho para el ROTEM® Sigma (cortesía de Werfen⁴).

salida está calibrada según unos estándares de viscosidad de referencia y se informa en unidades normalizadas de «señal de coágulo». El analizador muestra un gráfico que representa las diferentes fases en la formación del coágulo, desde la activación de la coagulación, pasando por la formación de fibrina y la retracción del coágulo hasta la formación de un coágulo maduro (Fig. 7).

Existen diferentes test disponibles para el modelo Sonoclot® que permiten valorar la formación del coágulo,

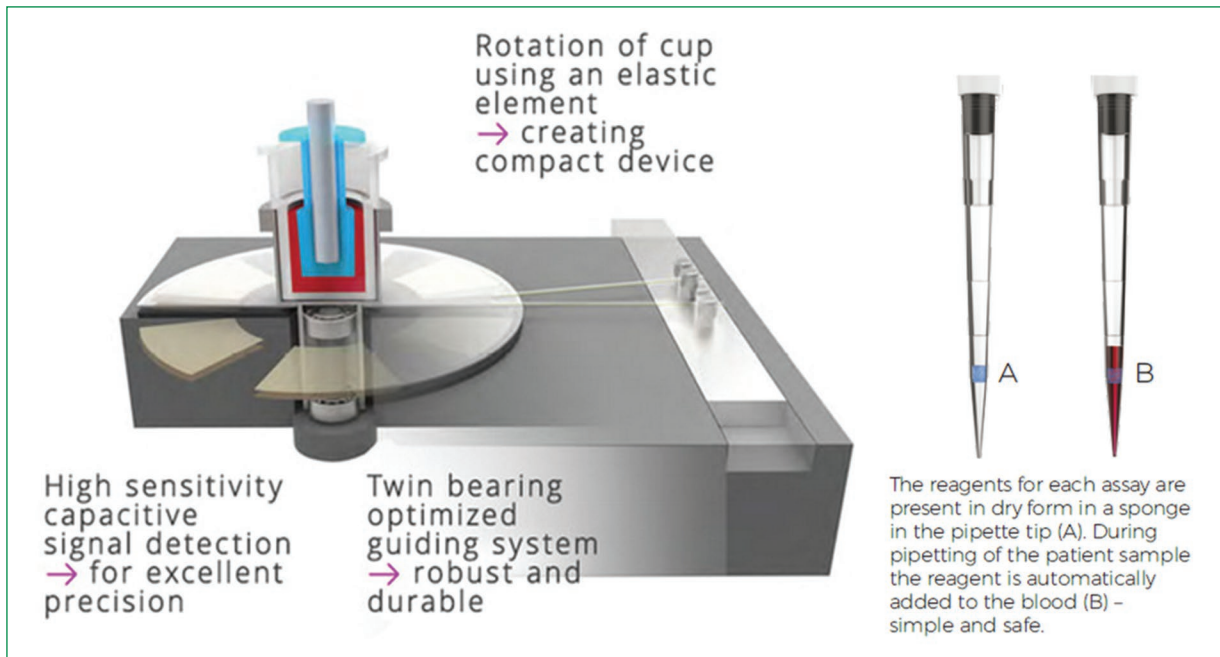


Figura 4. Esquema del funcionamiento del sistema ClotPro® y puntas con el reactivo precargado (cortesía de Ferrer, Haemonetics Corp.¹).

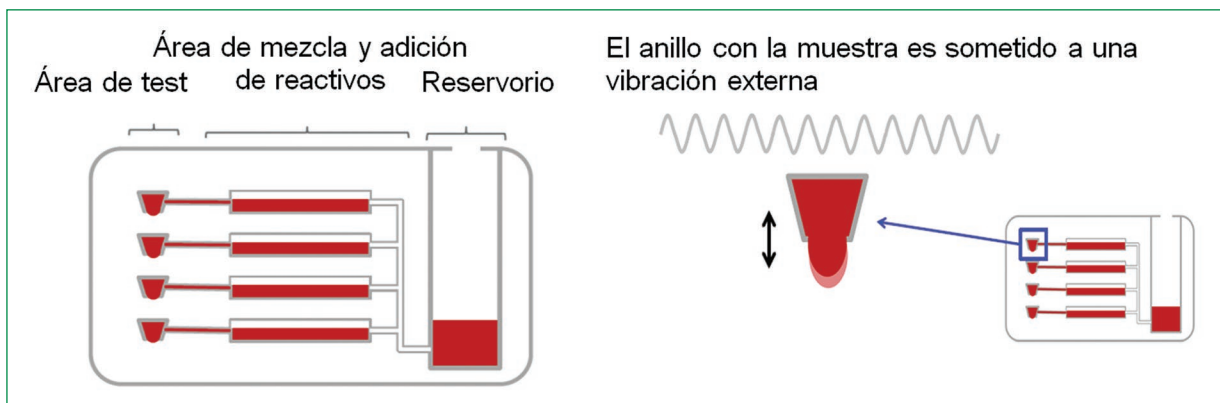


Figura 5. Esquema de las tarjetas y funcionamiento del sistema TEG® 6S (cortesía de Ferrer, Haemonetics Corp.¹).

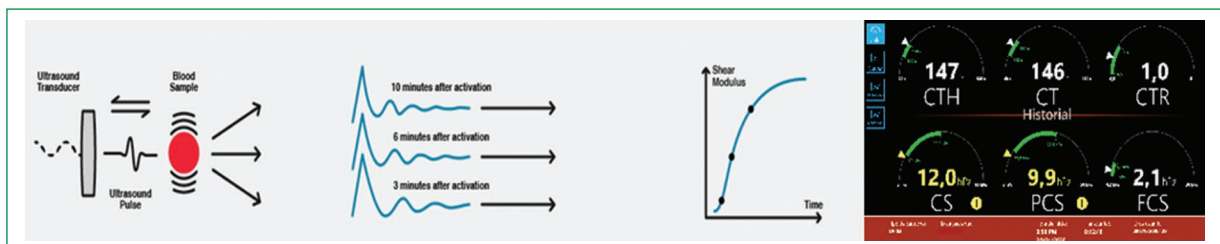


Figura 6. Esquema tecnología sonorheometría (SEER, estimación sónica de la elasticidad mediante resonancia) (cortesía de Biometra⁹).

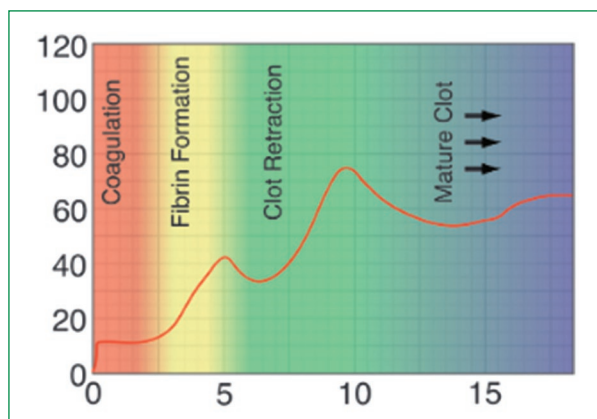


Figura 7. Fases hemostáticas del Sonoclot® Sienco (tomada de Sienco Home¹³).

el control de anticoagulación con heparina y evaluar la función plaquetaria. En la actualidad este analizador no está comercializado en nuestro país.

Consideraciones analíticas y modos de implementación de los test viscoelásticos

Fase preanalítica

Los contenedores adecuados para este tipo de pruebas son los tubos con citrato sódico al 3,2% como anticoagulante (tapón azul), aunque algún analizador puede utilizar sangre total sin anticoagulante, no es recomendable por la posibilidad de coagulación de la muestra. Para impedir la dilución de la muestra con el anticoagulante se recomienda que los tubos se llenen hasta su máxima capacidad recomendada por la casa fabricante.

Una vez recogida la muestra, el tubo se ha de procesar antes de 4 h tras su obtención. No hay recomendaciones de reposo de la muestra. Para ROTEM hay recomendaciones de procesamiento de la muestra entre los 30^{14,15} y 120 min¹⁶ tras su extracción. No se aconseja refrigerar ni congelar. Otros autores recomiendan que las muestras se analicen inmediatamente¹⁷⁻¹⁹, lo cual es coherente con la inmediatez de las acciones clínicas derivadas de los resultados.

Ya que este tipo de pruebas es sensible a pequeñas variaciones, tanto analíticas como biológicas, se recomienda que los centros tomen las medidas oportunas para reducir la variación en sus mediciones.

Se requiere habilidad para detectar variaciones sutiles en los resultados obtenidos con muestras de pacientes, pero para ello se deben minimizar los errores cometidos

en la obtención de la muestra, su preparación, manipulación y análisis y que enmascare estas variaciones fisiológicas.

Pese a esta variabilidad preanalítica, algunos estudios alientan a los usuarios de pruebas viscoelásticas a utilizar las pautas basadas en la evidencia desarrolladas para estos ensayos²⁰ para poder minimizar las fuentes de variación y, por lo tanto, maximizar la utilidad diagnóstica de estos métodos.

RECOMENDACIONES PREANALÍTICAS QUE TENER EN CUENTA

- Evitar la hemodilución de la muestra por extracción de vía.
- Rellenar el tubo de citrato hasta el nivel recomendado para evitar hemodilución por el anticoagulante líquido (citrato).
- Homogenizar la muestra extraída para evitar su coagulación.
- Realizar los test lo antes posible tanto si se realizan como POCT como si se envían al laboratorio de urgencias.
- Si las determinaciones se solicitan al laboratorio de urgencias se recomienda establecer un protocolo consensuado entre los servicios para agilizar el proceso.
- Se deben valorar los rangos de referencia de cada prueba y adecuarlos a la población de referencia.

Control de calidad

El control de calidad interno es un procedimiento utilizado para detectar, reducir y corregir posibles deficiencias analíticas antes de emitir un resultado, de manera que se asegure la prestación necesaria para cumplir con los requisitos clínicos a los que está destinado el analizador. Su objetivo es validar procesos de calibración y/o medición y de esta manera detectar errores aleatorios que puedan afectar a los resultados durante el proceso de medida, así como obtener cálculos estadísticos periódicos de la imprecisión analítica²¹ para su evaluación. Para ello se usa un material valorado, y si es posible, con la matriz más parecida al sistema biológico que contiene los constituyentes que medir, que habitualmente es suministrado por la misma casa comercial del analizador.

Algunos analizadores utilizan un control de calidad electrónico que, al encendido del analizador o a demanda, chequea todas las acciones electrónicas implicadas en el proceso de medida. Este procedimiento es complementario

y no puede sustituir al control de calidad clásico, que utiliza material biológico que simula la muestra.

En el caso de las pruebas en POCT no existe consenso sobre la frecuencia en la que hay que analizar un control de calidad interno. Esta frecuencia dependerá de la importancia de detectar errores de medición y las repercusiones que estos pueden acarrear. Existen recomendaciones de hacerlo desde cada sesión de trabajo (8 h)²² a semanalmente²³ o mensualmente, pero también en cada cambio de lote de reactivo y cada apertura de caja de reactivo nueva. Los fabricantes de equipos de tromboelastografía recomiendan el uso diario de los controles electrónicos y llevar a cabo un control de calidad convencional con material valorado de manera mensual, para equipos con poco uso o más frecuentemente si el equipo se usa más.

Para los modelos ROTEM y ClotPro® recomiendan analizar control de calidad interno²³ cada semana y para Sonoclot® recomienda un test de viscosidad diariamente y un control de calidad clásico con plasma mensualmente. Estas son recomendaciones mínimas y se aconseja que en cada centro el grupo de trabajo multidisciplinario encargado de los TVE establezca un protocolo de frecuencia en la que analizar el control de calidad y que asegure el perfecto funcionamiento de los analizadores en función de su volumen y frecuencia de trabajo.

Al control externo de la calidad se le conoce como programa de intercomparación y se trata de comparar los resultados obtenidos por nuestro centro con el resto de los centros participantes en el programa, con el objetivo de detectar el error total y sesgo de los procedimientos analíticos²⁴.

En este tipo de programas la muestra de control debe ser ciega, esto es, de valor desconocido para el centro en el momento del análisis y puede ser apropiado utilizar un conjunto de muestras de control con distintos valores.

Actualmente existen varias opciones de programas de evaluación externa de la calidad para TVE. En Reino Unido, el *National External Quality Assurance Scheme* (NEQAS, <https://ukneqas.org.uk>) tiene en marcha un programa de intercomparación para los analizadores TEG® 5000 y ROTEM® Delta. Este programa utiliza muestras de plasma liofilizado.

Recientemente, este programa ha incluido analizadores basados en tecnología de cartucho, como son el TEG® 6S y el ROTEM® Sigma. Otros programas de evaluación externa de la calidad para este tipo de test son el *External Quality Control of Diagnostic Assays and Tests* (ECAT) (<https://www.ecat.nl>) en Holanda y el

WEQAS (<https://www.weqas.com/services/poct-eqa/viscoelastic-haemostasis/>), todos usando plasma liofilizado como muestra.

Como en cualquier medición de variables biológicas, tanto la gestión del control de calidad interno como la participación en programas de calidad externos son fundamentales para demostrar la validez y aplicabilidad/fiabilidad de los resultados y eso aplica a los resultados obtenidos con los TVE. Se recomienda que todos los registros de control de calidad y el registro de acciones llevadas a cabo con sus resultados sean guardados por un periodo mínimo de dos años para su consulta y posibles auditorías.

RECOMENDACIONES CONTROLES DE CALIDAD

- Realizar controles de calidad internos al menos con la frecuencia que recomiende el fabricante. Se aconseja realizar al menos un control semanal.
- Sería aconsejable participar en algún programa de calidad externo que permita la intercomparación y exactitud de los resultados.
- Se aconseja que sea el laboratorio, como experto en el manejo y valoración de los programas de control analítico, el que se encargue de la gestión de los controles de calidad, por medio del coordinador POCT, en el caso de que exista en el hospital una comisión POCT, o por personal del laboratorio designado a tal fin. Para que haya trazabilidad y registro, como indican las guías de implementación de sistemas POCT²⁵, se aconseja la conexión informática con sistemas de gestión de POCT y/o el sistema informático del laboratorio, para registro de pacientes y control de la calidad, y mediante ellos con el sistema informático que gestiona las historias clínicas del hospital para visualización y consulta de resultados.

Precisión y exactitud de los resultados

Resultados obtenidos en programas de evaluación externa de la calidad (NEQAS)²⁶ muestran coeficientes de variación muy grandes, tanto para equipos basados en pipeteo, como son el ROTEM® Delta (rango de coeficiente de variación [CV] según parámetro 7,2-73,2%) y el TEG® 5000 (rango de CV según parámetro 17,4-59,5%), como para equipos basados en tecnología de cartucho, como en el caso del ROTEM® Sigma (rango de CV según parámetro 3,9-22,9%) y el TEG® 6S (rango de CV según parámetro 13,6-30,7%). Esta amplitud de variación puede ser debida a dos motivos. El primero es un factor preanalítico que tiene

que ver con la variabilidad introducida por la manipulación del usuario. Los viales se suministran liofilizados y deben ser reconstituidos por el usuario. La pericia y la exactitud del pipeteo puede afectar al resultado final²⁷.

Este argumento se ve reforzado al observar que los equipos con tecnología de cartuchos, donde no existe pipeteo por parte del operador, poseen menor CV que los que sí que lo tienen. Pero incluso así, el manejo de las muestras sigue siendo importante para todos los dispositivos. Este tipo de variabilidad también se puede trasladar al análisis de muestras de pacientes, lo cual pone de manifiesto la importancia de la fase preanalítica en la realización con este tipo de pruebas, destacando el papel crucial que tiene la formación y la adquisición de pericia con el material utilizado por parte del personal que va a realizar las mediciones a los pacientes.

El segundo motivo puede radicar en el uso en estos programas de intercomparación de muestras de plasma liofilizado, en lugar de sangre entera, ya que los dispositivos no están diseñados para evaluar el plasma. Actualmente ningún proveedor de programas externos de la calidad puede proporcionar «sangre entera fresca» o material similar como muestras dentro de sus programas. En resumen, las muestras liofilizadas se pueden usar para demostrar la precisión de la prueba y permitir la comparación entre pares de diferentes centros, pero no se puede utilizar para garantizar la precisión²⁸.

Intervalos de referencia

Las pruebas viscoelásticas están poco estandarizadas. Hay publicaciones que demuestran la no intercambiabilidad de pruebas obtenidas con técnicas tromboelastográficas con las obtenidas mediante tromboelastometría²⁹.

Además de los intervalos de referencia proporcionados por los fabricantes, no hay publicados valores de referencia consensuados. Como ocurre con cualquier prueba de laboratorio, los centros deberían determinar sus propios valores de referencia, en virtud de las características de su población local. Esto es particularmente difícil en la población pediátrica. Algunos autores han establecido valores de referencia para este tipo de pacientes para ROTEM® Delta⁴ y para TEG® 5000³⁰.

Modelo de implantación de los test viscoelásticos

La obtención de resultados rápidos para la toma de decisiones clínicas urgentes que permitan un reconocimiento precoz de las situaciones críticas, una intervención terapéutica más rápida o una reducción de las

complicaciones peri- o postoperatorias son algunos objetivos importantes de las POCT.

Los TVE, por su naturaleza y aplicación clínica inmediata, son pruebas susceptibles de realizarse a la cabecera del paciente, sin embargo, siempre han contado con ciertas limitaciones que han condicionado su uso a entornos clínicos relativamente reducidos.

El pipeteo de la muestra y los reactivos, la relativamente compleja interpretación de resultados, e incluso el tamaño y peso de los equipos, han supuesto barreras importantes a la hora de implantar esta tecnología a la cabecera del paciente en determinadas unidades clínicas.

En busca de la utilidad clínica de esta metodología, las empresas de diagnóstico han implantado importantes desarrollos en sus dispositivos que han permitido superar los principales obstáculos y acercar esta tecnología a entornos clínicos cada vez más complejos adaptándose a las necesidades clínico-asistenciales y organizativas de las diferentes instituciones.

La utilización del TVE en el lugar de asistencia al paciente (POCT) proporciona una rapidez e inmediatez en la realización de la prueba y visualización de los resultados en el mismo lugar donde se encuentra el paciente, reduciendo así los tiempos de respuesta y actuación frente a una situación crítica de sangrado. Sin embargo, también supone la exposición del procedimiento a multitud de factores, que pueden afectar de forma adversa al análisis de las muestras: el manejo de los analizadores por múltiples operadores que pueden estar poco cualificados, escasos conocimientos preanalíticos y una inadecuada gestión del control de calidad²⁵.

Por otra parte, está el modelo centralizado, donde es el laboratorio de urgencias donde se realizan los TVE, que se ha ido implantando en muchos hospitales. Este modelo ofrece una serie de ventajas: servicio disponible para todo el hospital, control de calidad gestionado, se evitan las interferencias por el movimiento de los aparatos sensibles a las vibraciones (desplazamiento de analizadores con carros de un lugar a otro) y especialización del personal que realiza la técnica e inclusión en la historia clínica del paciente (esto también puede realizarse en los POCT). La visualización de los resultados se realiza a distancia y a tiempo real de forma informática, y se pueden ver de forma simultánea en diferentes puestos de trabajo o localizaciones. Este modelo implica una perfecta coordinación entre los servicios, estableciendo protocolos de trabajo consensuados que permitan reducir el tiempo en la obtención de resultados, que es su principal desventaja.

En otros hospitales han optado por un modelo mixto, con unos analizadores en unidades de gran actividad (POCT) y otros analizadores en el laboratorio de urgencias, que sirven de soporte y servicio a todo el hospital. Por tanto, cada centro hospitalario debe implantar aquel modelo que mejor se adapte a sus necesidades, aconsejando que esta implantación se realice siempre con el control y gestión de una comisión POCT hospitalaria.

Descripción y evidencia científica actual del uso de test de función plaquetaria. Descripción de los existentes. Mapeo mediante ROTEM®, TEG® y Quantra®

En el contexto de la coagulopatía la evaluación de la contribución de las plaquetas a la hemostasia es fundamental. Es conocida la función a nivel de hemostasia primaria para la generación del coágulo, proporcionando una superficie para la conversión de protrombina en trombina y catalizando procesos en la hemostasia secundaria, estabilizando el coágulo mediante la formación de la malla con fibrina y mejorando la firmeza del coágulo mediante la contracción del coágulo, restaurando así también la circulación sanguínea. Existen diversos métodos de evaluación de las acciones plaquetarias de adhesión, agregación, secreción, retracción del coágulo, evaluación de la morfología plaquetaria, etc. En la práctica clínica se realiza con frecuencia el recuento plaquetario, pero es menos frecuente la evaluación de su funcionalidad. La dificultad de la evaluación funcional estriba en la capacidad de los test para recrear las complejas interacciones que se producen *in vivo* con interacción de diversos mediadores y las condiciones dinámicas de flujo y cizallamiento a las que se someten las plaquetas. Hay que tener en cuenta que se asume antes del test que las plaquetas están inactivas y serán activadas tras la exposición al agonista, sin embargo, en el momento del test pueden haber sido ya activadas y aparentemente presentar un deterioro de función en el test *ex vivo*³¹. Los dispositivos a la cabecera del paciente para diagnóstico del estado hemostático permiten un tratamiento dirigido y precoz, así como evitar transfusiones innecesarias, al reducir el tiempo de respuesta frente a los análisis en laboratorio central. El recuento plaquetario se utiliza en la decisión de transfusión plaquetaria en este contexto, sin embargo tiene la limitación del retraso de resultados desde laboratorio central y no detecta defectos funcionales que pueden estar presentes a pesar de existir recuentos normales. Existen diversos

sistemas que permiten su uso a la cabecera del paciente para valoración funcional de la función plaquetaria además del recuento, de este modo se reduce el tiempo de diagnóstico y tratamiento.

Son diversos los sistemas utilizados para la evaluación de la función plaquetaria. Algunos están basados en la agregación plaquetaria, como la agregometría por transmisión de luz (LTA), VerifyNow o Plateletworks, otros se basan en la adhesión plaquetaria por estrés de cizallamiento como el PFA o sistema Impact-R, otros en el análisis de la citometría de flujo, otros en la evaluación de metabolitos del tromboxano y, finalmente, los que se basan en métodos combinados con TVE de formación global de coágulo. Las principales características se describen en la [tabla 6](#).

No todos pueden utilizarse en el entorno del sangrado y también varían en función de la necesidad de procesamiento. Están influidos por el recuento plaquetario, aunque existe la posibilidad de realizar el análisis de la función plaquetaria con métodos ajustados al recuento presente³². En general se basan en la exposición de la plaqueta a un agonista como colágeno, ácido araquidónico (AA), epinefrina, difosfato de adenosina (ADP), trombina o péptido activador del receptor de la trombina u otros activadores de las distintas vías. Es decir, se puede explorar al mismo tiempo un número limitado de vías de activación plaquetaria.

Como norma general, siempre que se vaya a realizar un test de función plaquetaria hay que evitar la activación plaquetaria preanalítica y para ello son necesarias ciertas precauciones en relación con el paciente y con la técnica de extracción. Existen factores relacionados con el paciente como el ejercicio previo, ciertos alimentos y suplementos, consumo de café, medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos o el ritmo circadiano. La extracción se debe realizar suavemente, con la presión de torniquete mínima necesaria y agujas > 19 G con tubos conexión cortos, además se recomienda desechar los primeros mililitros de la extracción para evitar sustancias activadoras por lesión del endotelio. También es importante el tipo de anticoagulante utilizado, siendo el citrato el que muestra menores valores de agregación plaquetaria³³, y para el transporte se recomienda evitar sistemas neumáticos y realizarlo en posición vertical de los tubos y evitando fuerzas mecánicas. El análisis se debe realizar idealmente entre los 30 min de la extracción y antes de las 3-4 h, y se mantendrá a temperatura ambiente.

Tabla 6. Principales características de los sistemas para la evaluación de la función plaquetaria

Test	Método	Ventajas	Contras	Notas
LTA	Agregación por medición foto-óptica. Muestra citratada o PRP	Identifica deficiencias específicas, tanto de causa genética como por antiagregantes	Complejidad técnica y necesidad de interpretación por experto. No POCT	Método de referencia. Utiliza diferentes agonistas activando diferentes vías
Multiplate analyzer®	Agregación, basado en impedancia	Se puede utilizar como POCT. Usa sangre completa. Automatizado. Puede detectar antiagregación	Correlación inconsistente con LTA. Se procesa con sangre anticoagulada y en condiciones de bajo cizallamiento, esto difiere de condiciones fisiológicas. Muy dependiente del recuento plaquetario	Baja reactividad plaquetaria: < 19-30 U
Plateletworks®	Agregación (diferencia contaje antes y después de activación con agonistas). Sangre completa citratada	Muestra pequeña. Detecta antiagregación y es útil para monitorización	Requiere calibración y procesamiento manual. Solo para monitorización antiagregación. Interferencia en la pseudotrombocitopenia, plaquetas grandes y fragmentos celulares	Establece una escala que va del 100% agregación al 0% inhibición Baja reactividad plaquetaria: < 80%
PFA®-100/200	Evalúa adhesión y agregación (tiempo obturación, condición alto cizallamiento). Sangre completa citratada	Posibilidad POCT. Detecta disfunción plaquetaria y von Willebrand. Sensible a antiagregantes. Evaluación riesgo hemorrágico	Resultados afectados si trombocitopenia < 50.000 o hematocrito < 25%	
VerifyNow®	Agregación por método de turbidimetría óptica	POCT, utiliza sangre completa sin procesamiento. Detecta antiagregación. Automatizado con cartuchos específicos (AA, ADP/PG E1, TRAP)	Únicamente para evaluación de efecto de fármacos antiagregantes. Sensible a trombocitopenia, lipidemia, anemia y fibrinogenemia	Baja reactividad plaquetaria: < 85 PRU
TEG® (módulo Platelet Mapping®)	Test global de coagulación. Evalúa activación y agregación por diferencia MA y MA AA/ADP. Sangre completa citratada	POCT con resultados en poco tiempo. Detecta fármacos antiagregantes	Identifican trastornos específicos de la función plaquetaria	Baja reactividad plaquetaria definida como < 31 mm TEG MA _{ADP} 0 > 50-60% descenso en MA _{ADP} en comparación con TEG-MA kaolín
ROTEM® (módulo ROTEM Platelet)	Test global de coagulación. Evalúa activación y agregación por agregometría por impedancia. Sangre completa citratada	POCT con resultados en poco tiempo. Detecta antiagregación con 3 test: ADPTM, ARATEM y TRAPTEM	No identifican trastornos específicos de la función plaquetaria	Disponibilidad del dispositivo limitada
Quantha®	Sonorheometría (SEER)	Informa de la contribución plaquetaria de manera directa con el valor PCS. El valor PCS es obtenido por unidades de módulo de cizallamiento	Pacientes con antiagregantes con correlaciones y puntos de corte por definir	Punto de corte para valorar tratamiento PCS < 75%

LTA: agregometría por transmisión de luz; PCS: *platelet contribution to clot stiffness*; POCT: test en el punto de atención al paciente.

Uso de test viscoelásticos

Los TVE utilizan muestras de sangre completa y proporcionan información de la cinética de formación del coágulo desde el inicio de formación, la generación del coágulo plaquetario, su estabilización y lisis. Por lo tanto, a diferencia los métodos de agregación y citometría que evalúan la función plaquetaria indirectamente o por medio de proteínas de superficie, en los TVE se evalúa la contribución de plaquetas y de factores de coagulación a esta formación del coágulo global mediante la evaluación de la firmeza o amplitud del coágulo. En los TVE se mide la firmeza del coágulo tras la activación plaquetaria por trombina y su polimerización con fibrina, así que el impacto del recuento plaquetario en la elasticidad es muy elevado¹². Estos test incorporan métodos de inhibición de la función plaquetaria de modo que se elimina la contribución de las plaquetas a la formación del coágulo, de este modo se pretende interpretar el grado de función de estas. En general, la contribución de plaquetas representa el 80% de la firmeza del coágulo obtenida en estos test³⁴.

Otro aspecto de relevancia es la relación de la adhesión plaquetaria al hematocrito, siendo por tanto un factor que tener en cuenta en los resultados cuando se pretenda evaluar la funcionalidad plaquetaria³⁵.

La diferente terminología entre dispositivos es también un factor que genera confusión. Así, la máxima firmeza del coágulo (*stiffness*) que va a servir como referencia se expresa de diferentes maneras, es MCF en ROTEM, MA en TEG y CS (*clot stiffness*) en Quantra®, este último además indica los valores en términos de módulo de cizallamiento (hPa) a diferencia de los dos anteriores. A partir de estos valores de MCF, MA o CS se podría establecer la contribución plaquetaria si eliminamos la contribución del fibrinógeno a la formación de ese coágulo, sin embargo, utilizar diferencia entre amplitud del coágulo total y amplitud del coágulo solo con la contribución de fibrinógeno produciría un sesgo que infraestima la verdadera contribución plaquetaria. Para evitar este sesgo se debe estimar la contribución plaquetaria a partir de la comparación de amplitudes utilizando diferencias de módulo de cizallamiento. El módulo de cizallamiento (o elasticidad) no está asociado de manera lineal con la amplitud del coágulo y estaría mejor definido por esta ecuación:

Módulo cizallamiento (G, dyn/cm²) = (5.000 × amplitud [mm]) / (100 – amplitud [mm])

Esta fórmula representa una curva exponencial en la relación, de manera que a mayor amplitud del coágulo mayor es la diferencia entre ambas medidas, y también por esta razón en pacientes sangrantes con bajas

amplitudes la contribución plaquetaria tiene gran relevancia clínica³⁶.

Así, en el caso de ROTEM y TEG no se puede realizar esta estimación de la contribución plaquetaria de manera directa a partir de los valores obtenidos de *stiffness*, sino que es necesario realizar una conversión a G, mientras que en Quantra® ya se expresa en esta unidad.

Se ha demostrado también que existe una relación lineal entre los cambios en los recuentos plaquetarios y los resultados de máxima firmeza de los TVE para rangos plaquetarios entre 28.000 y 91.000, sin embargo en valores fuera de ese rango los cambios no son dependientes.

Respecto a la inhibición plaquetaria, solo se encuentra una asociación con grados de inhibición entre el 68-82%, siendo los TVE insensibles con grados de inhibición diferentes, por esto el método viscoelástico se considera que puede evaluar de manera precisa la inhibición plaquetaria mediada por antiagregantes y precisa del desarrollo de test con reactivos específicos. Otra limitación presente es su realización en condiciones de bajo cizallamiento que impide la identificación de disfunciones plaquetarias concretas. Así, los fabricantes de POCT de TVE han desarrollado diferentes estrategias para identificar la funcionalidad plaquetaria.

TEG® PLATELET MAPPING® ASSAY (TEG® 6S)

El sistema TEG incorpora un módulo, el Platelet Mapping®, que de manera automatizada permite monitorizar la agregación plaquetaria de manera específica junto al TVE. Tras heparinizar la muestra para evitar formación de coágulo permite monitorizar la antiagregación mediante la activación selectiva del receptor P2Y12 con ADP o bien la vía del tromboxano con AA. De este modo, permite medir la respuesta a los antiagregantes que actúan en estas vías. En el caso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se afecta tanto el test ADP como el test AA. Este método se ha validado con la agregometría por transmisión de luz como método de referencia. Primero se determina la máxima actividad hemostática con un test kaolín y después se añade reptilasa, factor XIIIa y AA o ADP a una muestra de sangre completa. La inhibición de la activación plaquetaria se calcula comparando el resultado del test kaolín como referencia, es decir, se obtiene la contribución plaquetaria a la formación global del coágulo comparando los resultados con los obtenidos con TEG pero fundamentalmente orientado a identificar efectos de inhibición por antiagregantes.

En entornos como el paciente de trauma o en cirugía cardiovascular permite identificar pacientes con efecto de antiagregantes previos, aunque no se ha demostrado

que por sí solo tenga valor predictivo sobre mortalidad³⁷. Se ha mostrado capacidad predictiva de riesgo trombotico y hemorrágico en pacientes tanto de cirugía cardiaca como no cardiaca^{38,39}.

En pacientes con terapia antiagregante dual de manera preoperatoria se ha utilizado el estudio de función plaquetaria para determinar la fecha de programación quirúrgica. Así, mediante el uso de MA_{ADP} se reduce el tiempo de demora de la cirugía en un 50% frente al uso de esquemas de suspensión tradicionales⁴⁰. Otras utilidades descritas en pacientes de cirugía cardiovascular son la asociación a TVE para mejorar la capacidad predictiva de sangrado perioperatorio, la predicción de requerimientos transfusionales y como guía de la terapia antiagregante en pacientes con dispositivos de asistencia ventricular izquierda⁴¹.

En líneas generales, se considera punto de corte para proceder o no con una intervención quirúrgica en pacientes con antiagregación a partir de una inhibición del 35% de la agregación inducida por ADP³⁹. Se define una baja reactividad plaquetaria con valores < 31 mm TEG MA_{ADP} y en circunstancias especiales como pacientes con asistencias circulatorias con valores < 40 mm TEG $MA_{(activador)}$ ⁴². Diversos estudios han sugerido la utilidad del uso de TEG PlateletMapping® de manera preoperatoria en pacientes con antiagregantes para determinar el momento de intervención y reducir estancia hospitalaria y costes⁴³.

Al igual que con otros test de función plaquetaria, también se han descrito otras utilidades como la monitorización de la respuesta a antiagregantes para individualizar el tipo y dosis de antiagregante en pacientes que lo precisan por patología vascular cardiaca y cerebral.

ROTEM® PLATELET ASSAYS

El módulo plaquetario es un añadido al equipo ROTEM que facilita el análisis de la agregación plaquetaria mediante un método de agregometría por impedancia⁴⁴. Es un complemento a la evaluación de la formación del coágulo de ROTEM, el cual no detecta la presencia de inhibidores plaquetarios⁴⁵. Utiliza agonistas ADP y AA en los test denominados respectivamente ADPTEM y ARATEM, también dispone de un test que utiliza péptido activador de trombina denominado TRAPTEM.

Se ha descrito que la muestra debe reposar 15 min antes del análisis y cuando se utiliza una muestra citratada se debe evaluar en los siguientes 60-120 min⁴⁶. Los intervalos de referencia se han descrito para el método de agregometría por impedancia utilizando

otros dispositivos⁴⁷ y más recientemente se han realizado estudios para validar estos intervalos en el equipo ROTEM® Platelet^{46,48}.

Hay que destacar que el uso frecuente de muestras citratadas para estudio puede ocasionar artefactos en la detección *in vitro* de la agregación plaquetaria secundario a la depleción de calcio ocasionada⁴⁹. El uso de tubos con hirudina en vez de citrato puede salvar este inconveniente. No obstante, algunos estudios han establecido intervalos de referencia de ADPTEM, ARATEM y TRAPTEM teniendo en cuenta si se utilizan tubos citratados o con hirudina⁴⁶.

A nivel clínico se ha demostrado utilidad en la evaluación del riesgo de sangrado y transfusión en determinados entornos quirúrgicos^{50,51}.

QUANTRA® SYSTEM

Este sistema se basa en el método de sonorreometría, utiliza un sistema de ultrasonido para estimar la elasticidad por resonancia (SEER) y así evaluar las propiedades viscoelásticas de la sangre completa. Este sistema puede proporcionar información de manera más específica que otros TVE de la contribución plaquetaria a la fortaleza del coágulo⁵². No obstante, son necesarios estudios que establezcan correlación con la función plaquetaria en pacientes con inhibidores del receptor P2Y12 y cuáles serían los puntos de corte, ya que realmente el parámetro PCS representa la combinación de recuento y función plaquetaria.

La ventaja de Quantra® PCS es que muestra de manera directa por diferencia de módulo de cizallamiento la contribución plaquetaria sin tener que aplicar conversión de valores obtenidos a módulo de cizallamiento para poder inferir la verdadera contribución plaquetaria, como sucede en otros TVE. En general, se considera punto de corte para tratamiento la presencia de un PCS $< 75\%$ valorando la situación clínica.

El PCS informa de manera directa de la contribución plaquetaria en la formación del coágulo durante el estudio. Se ha demostrado asociación independiente entre los valores de PCS y el recuento plaquetario y la función plaquetaria mediada por ADP⁵². En estudios clínicos este parámetro ha mostrado capacidad predictiva para la necesidad de transfusión plaquetaria en cirugía mayor⁵³.

Conclusión

La evaluación de la funcionalidad plaquetaria representa un desafío por la dificultad para recrear las condiciones fisiológicas *in vitro* y la compleja interacción

de las plaquetas con diferentes receptores y mediadores. Además, existen diferencias significativas en las comparaciones entre los distintos test como consecuencia de las diferencias de métodos y agonistas usados. Todo esto condiciona que no se hayan establecido pautas de estandarización y persista gran variabilidad en uso e indicaciones.

Repercusión económica del uso de test viscoelásticos. Ahorro de hemocomponentes y de estancia hospitalaria

El uso de TVE no es un hecho aislado en la terapia de los pacientes sangrantes o potencialmente sangrantes, sino que debe ser enmarcado en un contexto mucho más amplio y también más actual, que es el de la gestión de la sangre del paciente (GSP en español, PBM en el acrónimo inglés de *patient blood management*).

La Organización Mundial de la Salud, publicó en 2021 un documento breve pero contundente acerca de la urgencia de implementar programas de gestión de la sangre de los pacientes tras haber vivido situaciones de tremenda escasez de recursos hemáticos durante la pandemia de COVID-19, que implicó reducciones drásticas en el volumen de donaciones.

Con frecuencia se identifica el GSP con la corrección de la anemia y la optimización de cifras de hemoglobina mediante administración de hierro y hematínicos (pilar 1 de la GSP), sin embargo, la anemia también puede asociarse a procesos médicos y quirúrgicos, y se relaciona con aumento de la morbilidad, prolongación de estancia hospitalaria o estancia en unidad de cuidados intensivos y mengua en la calidad de vida⁵⁴.

Los TVE tienen su papel precisamente en esas situaciones de sangrado asociado al trauma quirúrgico o al parto o a situaciones de coagulopatía; permiten afrontar el segundo pilar de la GSP, centrado en minimizar las pérdidas sanguíneas y corregir la coagulación.

Los resultados del programa de gestión de la sangre en Australia Occidental entre 2008 y 2014 pusieron de manifiesto una reducción de un 15% en la estancia hospitalaria y un ahorro económico de 18,5 millones de dólares en derivados hemáticos.

La gestión del sangrado y la corrección eficiente y precoz de los desórdenes de coagulación son importantes, ante todo por una cuestión de seguridad del paciente, pero también por lo que concierne al ahorro de costes sanitarios y a la sostenibilidad de los sistemas de salud.

Es muy interesante conocer los precios oficiales (precios promedio) de los componentes hemáticos, de los TVE y de las pruebas de laboratorio estándar para establecer el alcance de ahorro con el uso de TVE.

Las tarifas publicadas en los boletines oficiales de las diferentes autonomías son bastante parejas para el precio final de los componentes hemáticos ya listos para su transfusión, siendo de 600 € por concentrado de plaquetas, 300 € euros cada concentrado de hematíes y aproximadamente 60 € por unidad de plasma fresco. La realización de un TVE de hemostasia global con sistema de cartucho (ROTEM® Sigma, TEG6®, Quantra®) tiene un coste promedio de 100 €, mientras que si empleamos ROTEM® Delta, cada determinación aislada supone unos 25 €. La determinación de la función plaquetaria con cartuchos en TEG® 6S cuesta 120 €. En el dispositivo ROTEM® Delta, cada receptor plaquetario estudiado (AA, ADP, trombina) cuesta 16 €.

Las pruebas de coagulación estándar son más baratas que los TVE (aunque el precio varía en cada centro hospitalario), pero no proporcionan resultados inmediatos o en breve espacio de tiempo y retrasan la toma de decisiones.

La transfusión de componentes hemáticos es, en sí misma, un factor incremental de morbilidad y estancia hospitalaria⁵⁵, con una relación proporcional entre el volumen transfundido y las complicaciones⁵⁶. El ahorro de componentes hemáticos ya justifica *per se* el uso de TVE, pero existe además la reducción de los costes de atención al reducirse la estancia hospitalaria. Desgraciadamente, es difícil establecer cálculos exactos de este ahorro, aunque puede servir como guía que la estancia de un paciente en una cama de cuidados críticos tiene un coste diario neto en nuestro país que varía entre los 800 y los 1.500 € (dependiendo de la comunidad autónoma), sin contabilizar gastos de personal ni de medicación administrada.

El escenario clínico mejor estudiado en el ámbito de los TVE es la cirugía cardíaca y en numerosas publicaciones se ha demostrado la reducción en el volumen transfusional y en la tasa de reoperaciones por sangrado. La cuestión del ahorro en el manejo de la coagulopatía en cirugía cardíaca fue abordada ya hace años por Spalding⁵⁷ (en 2007), con reducciones del 25% en consumo de hematíes, del 50% en el de plaquetas, de un 80% en concentrado de complejo protrombínico y factor XIII, con cese del uso de factor VII recombinante activado y, en contraste, duplicando el uso de fibrinógeno. Spalding calculó una reducción de costes en derivados hemáticos de 21.000 € mensuales, con un coste promedio en reactivos y fungibles de

ROTEM® de 1,580 € y con una reducción en la tasa de re-esternotomías por sangrado del 6,6 al 5,5%.

Conviene puntualizar que estos beneficios se potencian si al empleo de TVE se asocia una estrategia transfusional ordenada por algoritmos. Karkouti et al.⁵⁸, en 2016, demuestran reducciones muy importantes en la tasa de sangrados, de transfusiones de hematíes y plaquetas, y una disminución de un 26% en las reoperaciones en un momento que coincidía con una mayor complejidad de los casos quirúrgicos.

El estudio IMOTEC⁵⁹, pendiente de publicación de resultados, tiene como objetivo la evaluación coste-eficacia del uso de un TVE basado en algoritmos y su repercusión en la calidad de vida un año después de la intervención quirúrgica, con especial énfasis en el cálculo de costes hospitalarios por paciente.

Whiting et al.⁶⁰ en su análisis de rentabilidad del uso de TVE en varios escenarios, concluyeron que en cirugía cardíaca se reducía el consumo de hematíes, plaquetas y plasma con el uso de estos test, y cuantificaban un ahorro por paciente de 43 libras con ROTEM®, 79 libras con TEG® y 132 libras con Sonoclot®. En el paciente politraumatizado, el ahorro calculado fue mayor, 688 libras con ROTEM®, 721 libras de ahorro con TEG® y 818 libras de ahorro con Sonoclot®.

González et al.⁶¹ publicaron interesantes reducciones en la mortalidad a 28 días con el uso de TVE para guiar la terapia transfusional en pacientes politraumatizados en comparación con la guía por laboratorio estándar.

Una revisión sistemática y metaanálisis de Soares⁶² en 2020 pone en relación directa el uso de TVE con una reducción significativa en mortalidad, desarrollo de insuficiencia renal aguda, volumen de hematíes administrados y riesgo de transfusión de plaquetas y plasma en escenarios quirúrgicos en general.

No es fácil, pero sí es de sentido común, extrapolar que hay un considerable ahorro si evitamos la entrada de un paciente en terapia de sustitución renal mediante un adecuado uso de recursos hemostáticos y transfusionales.

En una revisión de 2014⁶³ se describen extensamente muchos aspectos económicos de la atención sanitaria, que implica costes directos derivados o no de los cuidados de salud (p. ej., los productos hemáticos y los fármacos son costes directos derivados de la atención sanitaria, mientras que el transporte, los servicios sociales o las tasas legales no son derivados de la asistencia sanitaria pero sí suponen costes directos) y también costes indirectos (pérdidas productivas por absentismo laboral o por incapacidad o

morbimortalidad). Claramente, el cálculo es mucho más complejo de lo que podría parecer *a priori*.

Escenarios clínicos como el del trasplante hepático arrojan evidencias contradictorias en la literatura científica acerca de la utilidad de los TVE, aunque su uso está extendido y constituyen una herramienta terapéutica fundamental en cuadros complejos de tendencia hacia la hemorragia y también hacia la trombosis. Los ensayos clínicos aleatorizados de Bonnet⁶⁴ y de Zamper⁶⁵ ponen de manifiesto la reducción de transfusión de hematíes y plasma con el uso de tromboelastometría, aunque ninguno llega a conclusiones de ventaja sobre mortalidad, tasas de reoperación o estancia hospitalaria.

Por último, en la hemorragia puerperal⁶⁶ se ha demostrado reducción en el consumo de plasma y una ligera tendencia a menor sangrado con el empleo de ROTEM para guiar la hemostasia.

Muchas otras situaciones de la práctica asistencial pueden verse beneficiadas del empleo de TVE y del mapeo de la función plaquetaria, como los procedimientos de radiología intervencionista con colocación de *stents* vasculares o las unidades de grandes quemados, que deben ser sometidos a numerosas intervenciones de fasciotomía y desbridamiento con importante tendencia al sangrado. La evidencia en estos casos es muy escasa.

En conclusión, el uso de TVE es coste-eficiente no solamente desde el punto de vista de ahorro económico en hemocomponentes que son caros y escasos, sino sobre todo desde la perspectiva de la seguridad del paciente y la optimización de su evolución clínica. El cálculo estricto del gasto es, sin embargo, complejo y multifactorial.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos

personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Haemonetics® [Internet]. Haemonetics Corporation [citado: 3 ene 2025]. Disponible en: <https://www.haemonetics.com>
- Carll T, Wool GD. Basic principles of viscoelastic testing. Transfusion (Paris). 2020;60 Suppl 6(S6):S1-9.
- Volod O, Bunch CM, Zackariya N, Moore EE, Moore HB, Kwaan HC, et al. Viscoelastic hemostatic assays: a primer on legacy and new generation devices. J Clin Med. 2022;11(3):860.
- ROTEM® Sigma [Internet]. Werfen en España [citado: 3 ene 2025]. Disponible en: <https://www.werfen.com/es/es/hemostasia/rotem-sigma>
- Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud AAP, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. Korean J Anesthesiol. 2019;72(4):297-322.
- Devices and methods for measuring viscoelastic changes of a sample. 2017 Jan 26; . Disponible en: <https://patents.google.com/patent/WO2018137766A1/en>
- Fong AYY, Tiong LL, Tan SSN, Geruka D, Apil GG, Choo CW, et al. Effect of dabigatran on clotting time in the clotpro ecarin clotting assay: a prospective, single-arm, open-label study. Clin Appl Thromb Hemost. 2020;26:1076029620972473.
- Oberladstätter D, Voelckel W, Schlömp C, Zipperle J, Ziegler B, Grottko O, et al. A prospective observational study of the rapid detection of clinically-relevant plasma direct oral anticoagulant levels following acute traumatic injury. Anaesthesia. 2021;76(3):373-80.
- POC Viscoelastic Testing, Quantra® Hemostasis System [Internet]. HemoSonics [citado: 3 ene 2025]. Disponible en: <https://hemosonics.com>
- Sniecinski RM, Tanaka KA. SEER Sonorheometry: listening to what the clot has to say. Anesth Analg. 2016;123(6):1346-7.
- Corey FS, Walker WF. Sonic estimation of elasticity via resonance: a new method of assessing hemostasis. Ann Biomed Eng. 2016;44(5):1405-24.
- Solomon C, Ranucci M, Hochleitner G, Schochl H, Schlömp CJ. Assessing the methodology for calculating platelet contribution to clot strength (platelet component) in thromboelastometry and thrombelastography. Anesth Analg. 2015;121(4):868-78.
- Sienco Home [Internet]. Sonoclot Analyzers [citado: 3 ene 2025]. Disponible en: <https://www.sienco.com>
- Andreasen JB, Hvas AM, Christiansen K, Ravn HB. Can RoTEM® analysis be applied for hemostatic monitoring in paediatric congenital heart surgery? Cardiol Young. 2011;21(6):684-91.
- Armstrong S, Fernando R, Ashpole K, Simons R, Columb M. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry. Int J Obstet Anesth. 2011;20(4):293-8.
- Theussinger OM, Nürnberg J, Asmis LM, Seifert B, Spahn DR. Rotation thromboelastometry (ROTEM®) stability and reproducibility over time. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;37(3):677-83.
- Oswald E, Stalzer B, Heitz E, Weiss M, Schmugge M, Strasak A, et al. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. Br J Anaesth. 2010;105(6):827-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20884636>
- Ogawa S, Szlam F, Chen EP, Nishimura T, Kim H, Roback JD, et al. A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. Transfusion (Paris). 2012;52(1):14-22.
- Ogawa S, Szlam F, Bolliger D, Nishimura T, Chen EP, Tanaka KA. The impact of hematocrit on fibrin clot formation assessed by rotational thromboelastometry. Anesth Analg. 2012;115(1):16-21.
- Goggs R, Brainard B, De Laforcade AM, Flatland B, Hanel R, McMichael M, et al. Partnership on Rotational ViscoElastic Test Standardization (PROVETS): evidence-based guidelines on rotational viscoelastic assays in veterinary medicine. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2014;24(1):1-22.
- Perich Alsina C, Álvarez Ríos AI, Blázquez R, Calafell Clar R, Cobo del Hoyo MJ, Cuadrado Cenxual MA, et al. Aplicación práctica del control interno de la calidad en los procedimientos de medida cuantitativos. Rev Lab Clin. 2014;7(1):25-32.
- Pommerening MJ, Goodman MD, Farley DL, Cardenas JC, Podbielski J, Matijevic N, et al. Early diagnosis of clinically significant hyperfibrinolysis using thrombelastography velocity curves. J Am Coll Surg. 2014;219(6):1157-66.
- Jeger V, Willi S, Liu T, Yeh DD, De Moya M, Zimmermann H, et al. The Rapid TEG α-Angle may be a sensitive predictor of transfusion in moderately injured blunt trauma patients. ScientificWorldJournal. 2012;2012:821794.
- Prada E, Blázquez R, Gutiérrez-Bassini G, Moráncho J, Jou JM, Ramón F, et al. Control interno de la calidad vs control externo de la calidad. Revista del Laboratorio Clínico. 2016;9(2):54-9.
- Oliver Sáez P, Alonso Díaz R, Lirón Hernández J, Monzó Inglés V, Navarro Segarra X, Noval Padillo JT, et al. Guía sobre las pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia al paciente (POCT). Revista del Laboratorio Clínico. 2016;9(2):60-80.
- Kitchen DP, Kitchen S, Jennings I, Woods T, Walker I. Quality assurance and quality control of thrombelastography and rotational Thromboelastometry: the UK NEQAS for blood coagulation experience. Semin Thromb Hemost. 2010;36(7):757-63.
- Anderson L, Quasim I, Steven M, Moise SF, Shelley B, Schraag S, et al. Interoperator and intraoperator variability of whole blood coagulation assays: a comparison of thromboelastography and rotational thromboelastometry. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014;28(6):1550-7.
- Amgalan A, Allen T, Othman M, Ahmadzia HK. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women's SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2020;18(8):1813-38.
- Singh S, Krishnan G, Ashraf H, Subramanian R, Pandey V, Nasa V, et al. Correlation between thromboelastography and rotational thromboelastometry values in adult liver transplant recipients. Indian J Anaesth. 2020;64(4):286-91.
- Chan KL, Summerhayes RG, Ignjatovic V, Horton SB, Monagle PT. Reference values for kaolin-activated thromboelastography in healthy children. Anesth Analg. 2007;105(6):1610-3.
- Kornblith LZ, Decker A, Conroy AS, Hendrickson CM, Fields AT, Robles AJ, et al. It's about time: transfusion effects on postinjury platelet aggregation over time. J Trauma Acute Care Surg. 2019;87(5):1042-51.
- Skipper MT, Rubak P, Stentoft J, Hvas AM, Larsen OH. Evaluation of platelet function in thrombocytopenia. Platelets. 2018;29(3):270-6.
- Kaiser AFC, Neubauer H, Franken CC, Krüger JC, Mügge A, Meves SH. Which is the best anticoagulant for whole blood aggregometry platelet function testing? Comparison of six anticoagulants and diverse storage conditions. Platelets. 2012;23(5):359-67.
- Kornblith LZ, Kutcher ME, Redick BJ, Calfee CS, Vilardi RF, Cohen MJ. Fibrinogen and platelet contributions to clot formation: implications for trauma resuscitation and thromboprophylaxis. J Trauma Acute Care Surg. 2014;76(2):255-63.
- Yaoi H, Shida Y, Ogiwara K, Hosokawa K, Shima M, Nogami K. Role of red blood cells in the anemia-associated bleeding under high shear conditions. Haemophilia. 2017;23(5):750-8.
- Ranucci M, Baryshnikova E. Sensitivity of viscoelastic tests to platelet function. J Clin Med. 2020;9(1):189.
- Stettler GR, Moore EE, Moore HB, Nunns GR, Huebner BR, Einers P, et al. Platelet adenosine diphosphate receptor inhibition provides no advantage in predicting need for platelet transfusion or massive transfusion. Surgery. 2017;162(6):1286-94.
- Dias JD, Sauaia A, Achneck HE, Hartmann J, Moore EE. Thromboelastography-guided therapy improves patient blood management and certain clinical outcomes in elective cardiac and liver surgery and emergency resuscitation: A systematic review and analysis. J Thromb Haemost. 2019;17(6):984-94.
- Kasivisvanathan R, Abbassi-Ghadi N, Kumar S, Mackenzie H, Thompson K, James K, et al. Risk of bleeding and adverse outcomes predicted by thromboelastography platelet mapping in patients taking clopidogrel within 7 days of non-cardiac surgery. Br J Surg. 2014;101(11):1383-90.
- Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. Circ Cardiovasc Interv. 2012;5(2):261-9.
- Tantry US, Hartmann J, Neal MD, Schöechl H, Bliden KP, Agarwal S, et al. The role of viscoelastic testing in assessing peri-interventional platelet function and coagulation. Platelets. 2022;33(4):520-30.
- Volod O, Arabia FA, Lam LD, Runge A, Cheng C, Czer LSC. Platelet mapping by thromboelastography and whole blood aggregometry in adult patients supported by mechanical circulatory support device on aspirin therapy. J Extra Corpor Technol. 2020;52(1):13-21.
- Rogers AL, Allman RD, Fang X, Kindell LC, Nifong LW, Degner BC, et al. Thromboelastography-platelet mapping allows safe and earlier urgent coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2022;113(4):1119-25.
- Bhardwaj V, Kapoor PM. Platelet aggregometry interpretation using ROTEM - PART- II. Ann Card Anaesth. 2016;19(4):584-6.
- Holck MH, Christensen TD, Hvas AM. Influence of selected antithrombotic treatment on thromboelastometric results. Scand J Clin Lab Invest. 2018;78(1-2):11-7.

46. Nissen PH, Skipper MT, Hvas AM. Whole blood platelet aggregation determined by the ROTEM platelet equipment; reference intervals and stability. *Platelets*. 2020;31(2):215-20.
47. Rubak P, Villadsen K, Hvas AM. Reference intervals for platelet aggregation assessed by multiple electrode platelet aggregometry. *Thromb Res*. 2012;130(3):420-3.
48. Leal-Noval SR, Cuenca DX, Díaz A, Fernández-Pacheco J, García-Garmendia JL, Casado M. Whole blood platelet aggregation assessed by ROTEM platelet equipment in healthy volunteers from Southern Europe: a verification study. *J Appl Lab Med*. 2023;8(3):551-8.
49. Kalb ML, Potura L, Scharbert G, Kozek-Langenecker SA. The effect of ex vivo anticoagulants on whole blood platelet aggregation. *Platelets*. 2009;20(1):7-11.
50. Petricevic M, Konosic S, Biocina B, Dirkmann D, White A, Mihaljevic MZ, et al. Bleeding risk assessment in patients undergoing elective cardiac surgery using ROTEM[®] platelet and Multiplate[®] impedance aggregometry. *Anaesthesia*. 2016;71(6):636-47.
51. Schultz-Lebahn A, Nissen PH, Pedersen TF, Tang M, Hvas AM. Platelet function assessed by ROTEM[®] platelet in patients receiving antiplatelet therapy during cardiac and vascular surgery. *Scand J Clin Lab Invest*. 2022;82(1):18-27.
52. Baryshnikova E, Di Dedda U, Ranucci M. A comparative study of SEER sonorheometry versus standard coagulation tests, rotational thromboelastometry, and multiple electrode aggregometry in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(6):1590-8.
53. Naik BI, Tanaka K, Sudhagoni RG, Viola F. Prediction of hypofibrinogenemia and thrombocytopenia at the point of care with the Quantra[®] QPlus[®] System. *Thromb Res*. 2021;197:88-93.
54. La necesidad urgente de poner en práctica la gestión de la sangre del paciente [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 19 de octubre de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/item/9789240035744>
55. Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB. Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *J Am Coll Surg*. 2009;208(5):931-7, 937.e1-2; discussion 938-9.
56. Johnson DJ, Scott AV, Barodka VM, Park S, Wasey JO, Ness PM, et al. Morbidity and mortality after high-dose transfusion. *Anesthesiology*. 2016;124(2):387-95.
57. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(6):1052-7.
58. Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, Rao V, Crowther M, Grocott HP, et al. Point-of-care hemostatic testing in cardiac surgery: a stepped-wedge clustered randomized controlled trial. *Circulation*. 2016;134(16):1152-62.
59. Rigal JC, Boissier E, Lakhal K, Riche VP, Durand-Zaleski I, Rozec B. Cost-effectiveness of point-of-care viscoelastic haemostatic assays in the management of bleeding during cardiac surgery: protocol for a prospective multicentre pragmatic study with stepped-wedge cluster randomised controlled design and 1-year follow-up (the IMOTEC study). *BMJ Open* [Internet]. 2019 Nov 1 [citado: 3 ene 2025];9(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31694845>
60. Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, Ryder S, Armstrong N, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2015;19(58):1-228.
61. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabian A, et al. Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy: a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Ann Surg*. 2016;263(6):1051-9.
62. Santos AS, Oliveira AJF, Barbosa MCL, Nogueira JL dos S. Viscoelastic haemostatic assays in the perioperative period of surgical procedures: systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2020;64:109809.
63. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(4):327-37.
64. Bonnet A, Gilquin N, Steer N, Gazon M, Quattrone D, Pradat P, et al. The use of a thromboelastometry-based algorithm reduces the need for blood product transfusion during orthotopic liver transplantation: A randomised controlled study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(11):825-33.
65. Zampieri RPC, Amorim TC, Queiroz VNF, Lira JDO, Costa LGV, Takaoka F, et al. Association between viscoelastic tests-guided therapy with synthetic factor concentrates and allogenic blood transfusion in liver transplantation: a before-after study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):198.
66. Jokinen S, Kuitunen A, Uotila J, Yli-Hankala A. Thromboelastometry-guided treatment algorithm in postpartum haemorrhage: a randomised, controlled pilot trial. *Br J Anaesth*. 2023;130(2):165-74.

Dosaje de factores VIII, IX y XI en un ensayo coagulable en una etapa utilizando reactivo de tiempo de sílice confirmatorio: una herramienta clínicamente útil ante la presencia de anticoagulante lúpico

Factor VIII, IX, and XI measurement by one-stage clotting assay with silica clotting time confirm reagent: a clinical laboratory helpful tool in the presence of lupus anticoagulant

Marta E. Martinuzzo^{1,2*}, Emanuel Sueldo³, Cristina Duboscq⁴, José M. Ceresetto³, Marina S. López^{1,2} y Arias Mirta³

¹Laboratorio Central, Sección Hematología-Hemostasia, Hospital Italiano de Buenos Aires; ²Departamento de Bioquímica Aplicada, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires; ³Laboratorio de Hemostasia, Unidad Asistencial Dr. César Milstein; ⁴Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: En la práctica clínica, la medición de los niveles de los factores de coagulación se utiliza para detectar posibles deficiencias de factores en pacientes con manifestaciones hemorrágicas o para explicar el origen de resultados prolongados en las pruebas rutinarias de coagulación. **Objetivo:** Evaluar dosajes de FVIII, FIX y FXI con Silica Clotting Time Confirm (SCTC) en muestras anticoagulante lúpico-positivas (AL+), controles normales (CN) y deficientes de factores (D). **Materiales y métodos:** Plasmas citratados: 73 AL+, 45 CN y 77 D: 40 FVIII, 22 FIX y 15 FXI. Dosaje FVIII, FIX y FXI: (1) APTT-SynthASil (SYNT); (2) SCTC (3) FVIII Cromogénico (FVIII CHROM). **Resultados:** CN: FVIII SCTC ligeramente inferiores a FVIII SYNT y FIX SYNT a FIX SCTC. FIX SYNT-FIX SCTC comparables. D: Sin diferencias FVIII SCTC, FVIII SYNT y FVIII CHROM, ni FIX SYNT versus FIX SCTC. FIX SYNT ligeramente superior a FIX SCTC. CN + D: $r > 0.970$ FVIII, FIX y FXI SCTC-SYNT. LA +: curva de dilución no-paralela 36.7% FVIII SYNT, 66.1% FIX SYNT y 86.2% FXI SYNT. FVIII SYNT 1/40, FVIII SCTC y FVIII-CHROM comparables. FVIII SCTC-FVIII CHROM $r = 0.949$, FVIII SCTC-FVIII SYNT $r = 0.759$. Baja FIX SCTC-FIX SYNT y no correlación FIX SCTC-FIX SYNT. **Conclusión:** Los ensayos de FVIII, IX and XI con SCTC parecen útiles en muestras AL+ especialmente cuando se necesitan altas diluciones.

Palabras clave: Dosaje de factores de coagulación. Anticoagulante lúpico. Tiempo de sílice confirmatorio.

Abstract

Introduction: In clinical practice, coagulation factors levels measurement is used to detect possible factor deficiency in patients with bleeding manifestations or to explain the origin of prolonged routine coagulation tests results. **Objectives:** The aim was to evaluate factor VIII (FVIII), factor IX (FIX), and Factor XI (FXI) assay performed with silica clotting time confirm (SCTC) reagent in LA positive (AL+), normal controls (NC), and factors deficient (D) samples. **Materials and methods:** Citrated

*Correspondencia:

Marta E. Martinuzzo

E-mail: marta.martinuzzo@hospitalitaliano.org.ar/
memartinuzzo@gmail.com

Fecha de recepción: 14-02-2025

Fecha de aceptación: 17-02-2025

DOI: 10.24875/RHT.25000005

Disponible en línea: 02-09-2025

Hemost Trombos. 2025;(Supl):64-71

www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

plasmas: 73 AL+, 45 NC; 77 D: 40 FVIII, 22 FIX, and 15 FXI. FVIII, FIX, and FXI D. (1) SynthASil activated partial thromboplastin time (APTT) (SYNT); (2) SCTC (3) FVIII chromogenic assay (FVIII CHROM). **Results:** NC: slightly lower FVIII SCTC than FVIII SYNT and FIX SYNT than FIX SCTC. No differences FXI SYNT versus FXI SCTC. D: No differences between FVIII SCTC, FVIII SYNT, and FVIII CHROM, or FXI SYNT versus FXI SCTC. FIX SYNT is slightly higher than FIX SCTC. NC+C: FVIII, FIX and FXI SCTC-SYNT $r > 0.970$. AL+: 36.7% FVIII SYNT, 66.1% FIX SYNT, and 86.2% FXI SYNT nonparallel dilution curves. FVIII SYNT/40, FVIII SCTC, and FVIII: CHROM comparable results. FVIII SCTC-FVIII CHROM, $r: 0.949$, FVIII SCTC-FVIII SYNT, $r: 0.759$. Low FIX SCTC-FIX SYNT, no correlation FXI SCTC-FXI SYNT. **Conclusion:** FVIII, FIX, and FXI assays with SCTC seem to be useful to measure factor levels in AL+ samples.

Keywords: Coagulation factors dosage. Lupus anticoagulant. Silica clotting time confirm.

Introducción

En la práctica clínica, la medición de los niveles de factores de coagulación se utiliza para detectar posibles deficiencias de factores en pacientes con manifestaciones hemorrágicas, o para explicar el origen de resultados prolongados en pruebas de coagulación rutinarias. Son especialmente importantes las pruebas de factores de la vía intrínseca, debido a la alta prevalencia de trastornos hemorrágicos graves tales como la hemofilia A, deficiencia del factor VIII (FVIII), y la hemofilia B, deficiencia del factor IX (FIX), no solo para el diagnóstico sino también para el seguimiento de la terapia de reemplazo. El FVIII también es importante para el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand, y el factor XI (FXI) para el diagnóstico y seguimiento terapéutico de la deficiencia de FXI¹. La prueba más disponible es el método de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) que se realiza en una dilución de plasma del paciente (PP) mezclada con plasma deficiente en el factor específico¹⁻³. Se reconoce que diferentes reactivos del TTPa (origen, composición y concentración de fosfolípidos [PL] y activador de la vía intrínseca) muestran distinta sensibilidad a los niveles específicos de factores, así como a la presencia de actividad anticoagulante lúpica (AL) en el plasma. La presencia del AL conduce a resultados falsamente bajos en los niveles de factores debido a la interferencia del AL sobre la disponibilidad de PL para la prueba del TTPa utilizada en el ensayo. Se sugiere que el reactivo del TTPa utilizado para las pruebas de factores debe contener una alta concentración de PL y ser de baja sensibilidad a la anticoagulación lúpica⁴. También se ha recomendado que las pruebas de factores se realicen procesando, como mínimo, 3 diluciones del PP y analizando los resultados mediante el método de líneas paralelas para obtener un resultado más preciso y detectar y superar interferencias como el AL^{1,5}. Se han propuesto otras técnicas para eliminar la interferencia del anticoagulante lúpico (AL)

en las mediciones de actividad de los factores, tales como la neutralización de la interferencia del AL mediante la adición de PL en fase hexagonal al PP antes de realizar la prueba⁶, el uso de plasmas deficientes en factores heterofílicos en lugar de humanos⁷ o el uso de pruebas amidolíticas o cromogénicas (CHROM)^{1,8}. De todas estas técnicas, los métodos CHROM están disponibles en muchos centros de hemofilia, pero no en laboratorios clínicos.

Dependiendo de las características y concentración de los anticuerpos, muchos AL generan una prolongación muy marcada del TTPa y pueden interferir en la dosificación de factores incluso a una dilución del PP en una proporción de 1:40 (la dilución más alta realizada automáticamente por algunos coagulómetros), ofreciendo resultados falsamente bajos que obligan a realizar otras tantas diluciones con menor precisión.

Algunos autores han descrito que el uso del reactivo confirmatorio (alto contenido en PL) de tiempo de coagulación con sílice confirmatorio (SCTC) en las pruebas de factores de la vía intrínseca podría ser una herramienta útil y sencilla para superar el efecto del AL⁹.

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar las pruebas de FVIII, FIX y FXI realizadas con un TTPa que contiene sílice como activador y una alta concentración de PLs (SCTC) en un gran número de muestras con actividad AL positivas, así como en controles normales (CN) y plasmas deficientes en factores, en 3 laboratorios distintos para verificar los resultados previamente descritos.

Materiales y métodos

Población

Se analizaron un total de 195 muestras. Las muestras y controles analizados se detallan en la [tabla 1](#). El estudio se llevó a cabo en 3 laboratorios diferentes de hemostasia de hospitales distintos: 1-Hospital Italiano de Buenos Aires, 2-Unidad Asistencial Por más salud

Tabla 1. Descripción de los grupos de estudio y control

AL+		CN	FVIIIID		FIXD		FXID	
Descripción	n	n	Descripción	n	Descripción	n	Descripción	n
Total	73	45	Total	40	Total	22	Déficit congénito total	15
AL+	60		HA	30	HB leve	6	Grave	8
AL+AVK	13		HA grave	11	Déficit de vitamina K	2	Moderado	1
			HA moderada	9	AVK	14	Leve	6
			HA leve	10				
			EVW	6				
			HA adquirida	4				

AL+: anticoagulante lúpico positivo; CN: controles normales; FVIIIID: deficiencia de factor VIII; FIXD: deficiencia de factor IX; FXID: deficiencia de factor XI; AVK: antagonistas de la vitamina K; HA: hemofilia A; HB: hemofilia B; EVW: enfermedad de von Willebrand.

Dr. César Milstein, 3-Hospital Británico de Buenos Aires, todos ubicados en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Las muestras positivas de AL provinieron principalmente del centro n° 1, las muestras de pacientes con deficiencias congénitas se recogieron en los 3 centros y muestras de hemofilia A (HA) principalmente del centro n° 2.

El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos del Hospital Italiano de Buenos Aires (CEPI). No se pidió el consentimiento informado por escrito, ya que el estudio cumplía con los criterios establecidos para el manejo de muestras de sangre remanente y los datos de los pacientes se recopilaban de manera retrospectiva, se eliminaron los identificadores y la información utilizada fue anónima.

Toma de muestras

La sangre se extrajo mediante venopunción limpia y se recogió en tubos Vacutainer con citrato de sodio al 10% (Becton Dickinson). El plasma pobre en plaquetas se obtuvo mediante centrifugación a temperatura ambiente a 200g durante 10 minutos. Se realizó una 2ª centrifugación del plasma y las muestras se dividieron en 2 alícuotas: una se procesó según la indicación médica y la otra se congeló a -70°C hasta su uso en el estudio (no más de 3 meses).

Pruebas de coagulación

Para la prueba del TTPa: HemosIL APTT SP (Werfen).

Los 2 métodos utilizados para la dosificación de factores se realizaron utilizando plasmas inmunodeficientes en FVIII, IX y XI y el plasma calibrador HemosIL, ambos de Werfen.

- Método estándar: dosificación FVIII SYNT, FIX SYNT y FX SYNT en 3 diluciones del PP (en proporciones 1/10, 1/20 y 1/40), usando el reactivo HemosIL SynthASIL APTT (Werfen). Todos los laboratorios utilizaron 2 niveles de controles internos (normal y bajo) (HemosIL NC assayed y HemosIL special test 2 control, Werfen) y participaron en un programa externo de evaluación de calidad.
- Métodos alternativos FVIII SCTC, FIX SCTC, FX SCTC: dilución del PP en proporción 1/10, HemosIL SCT confirm (SCTC) como reactivo del TTPa y HemosIL SCT CaCl_2 , ambos de Werfen. El método fue validado empleando 2 niveles de controles internos y comparado con el método anterior.
- Prueba cromogénica de FVIII (FVIII: CHROM): Electrachrome FVIII Kit (Werfen) con FIXa bovino 0,3 U/vial, FX en exceso 2,7 UI/vial, trombina 1 UNIH/vial, CaCl_2 40 $\mu\text{mol/vial}$ y PLs 0,2 $\mu\text{mol/vial}$. Sustrato cromogénico: S-2765 7,7 mg/vial con inhibidor sintético de trombina I2581 y manitol reconstituido en tampón TRIS 25 mM.

Todas las pruebas de coagulación se realizaron en coagulómetros de la familia ACL TOP: ACLTOP 500 (Werfen).

Análisis estadístico

Se utilizaron las pruebas no paramétricas de Friedman y Wilcoxon pareadas. Las correlaciones se

Tabla 2. Niveles de FVIII, FIX y FXI medidos en muestras con AL+ y grupos control

Tipo de muestra	FVIII SYNT (UI/dL) 1/10 Mediana (RIC)	FVIII SYNT (UI/dL) 1/40 Mediana (RIC)	FVIII SCTC (UI/dL) 1/10 Mediana (RIC)	FIX SYNT (UI/dL) 1/10 Mediana (RIC)	FIX SYNT (UI/dL) 1/40 Mediana (RIC)	FIX SCTC (UI/dL) 1/10 Mediana (RIC)	FXI SYNT (UI/dL) 1/10 Mediana (RIC)	FXI SYNT (UI/dL) 1/40 Mediana (RIC)	FXI SCTC (UI/dL) 1/10 Mediana (RIC)
Controles normales	130 (103-161)	-	113* (100-137)	106 (92-120)	-	113 [†] (100-127)	106 (98-139)	-	105 (100-127)
AL+	97 (79-128)	109 [‡] (84-140)	106 [§] (89-126)	59 (25-84)	83 (59-105)	102 [¶] (87-115)	46 (20-98)	83** (49-118)	105** (93-118)
FVIIIID	3,6 (0,9-32,6)	-	4,8 (1,1-28,9)	-	-	-	-	-	-
FIXD	-	-	-	37 (24-44)	-	32 ^{††} (19-45)	-	-	-
FXID	-	-	-	-	-	-	1,0 (1,0-15,0)	-	1,4 (0,0-11,5)

*p = 0,002 entre FVIII SYNT 1/10 y FVIII SCTC 1/10.

†p = 0,041 entre FIX SYNT 1/10 y FIX SCTC 1/10.

‡p < 0,001 entre FVIII SYNT 1/10 y 1/40.

§p = 0,046 entre FVIII SYNT 1/10 y FVIII SCTC 1/10; y p < 0,001 entre FIX SYNT 1/40 frente a FIX SYNT 1/10 y FIX SCTC 1/10 frente a FIX SYNT 1/10.

¶p = 0,001 entre FIX SCTC y FIX SYNT 1/40.

**p < 0,001 entre FXI SYNT 1/10 vs. FXI SYNT 1/40 y FXI SCTC 1/10 frente a FXI SYNT 1/10.

††p = 0,011 entre FIX SCTC 1/10 y FIX SYNT 1/10.

AL: anticoagulante lúpico; FVIIIID: deficiencia de factor VIII; FIXD: deficiencia de factor IX; FXID: deficiencia de factor XI; RIC: rango intercuartílico.

realizaron mediante el método de Spearman. Los análisis estadísticos se realizaron con el *software* IBM SPSS versión 23.

Resultados

El coeficiente de variación inter-prueba analítica para los métodos SCTC fue: FVIII 4,5% y 6,3%, FIX 4,9% y 7,0%, FXI 4,7% y 6,1%, valores parecidos a los observados con la prueba original empleada en SYNT: FVIII 4,5% y 3,5%, FIX 5,2% y 4,7%, FXI 5,3% y 8% para controles normales y anormales bajos, respectivamente¹.

Comparativa de los niveles de FVIII, FIX y FXI medidos entre los métodos SYNT y SCTC en CN y deficiencias de factores

La *tabla 2* muestra los resultados de FVIII, FIX y FXI obtenidos a través de diferentes métodos en CN, así como en FVIIIID, FIXD y FXID (muestras de control). En los CN, el FVIII medido por SCTC mostró valores estadísticamente ligeramente inferiores a los del FVIII medido por SYNT, sin significación clínica. En el caso de las muestras de FVIIIID, no se observaron diferencias estadísticas entre FVIII SYNT y FVIII SCTC (*Fig. 1*). Todos los plasmas de los CN y con deficiencias presentaron curvas de dilución (CD) paralelas frente a las de plasma normal. El FIX medido por SCTC mostró valores estadísticamente ligeramente superiores a los del FIX SYNT en los CN, pero inferiores en las muestras con deficiencia de FIX (*Tabla 2* y *Fig. 2A*), sin significación clínica en ambos casos. No hubo diferencias entre FXI SYNT y FXI SCTC en los CN así como tampoco en las muestras con deficiencia de FXI (*Tabla 2*, *Fig. 2B*). La correlación entre los métodos SCTC y SYNT teniendo en cuenta plasmas normales y deficientes fue de 0,975, 0,977 y 0,995 para FVIII, FIX y FXI, respectivamente, así como entre FVIII SCTC y FVIII: CHROM, 0,968 (p < 0,001 en todas las correlaciones).

Comparativa de los niveles de FVIII, FIX y FXI medidos empleando los métodos SYNT y SCTC en pacientes con AL positiva

Las determinaciones de factores realizadas con SYNT en 3 diluciones de plasma del paciente (PP) en muestras AL+ mostraron curvas de dilución no paralelas en el 36,7% de los casos para FVIII, 66,1% para FIX y 86,2% para FXI. Se observaron 5/62 muestras LA+ que mostraron resultados de FVIII SYNT 1/10 < 50 UI/

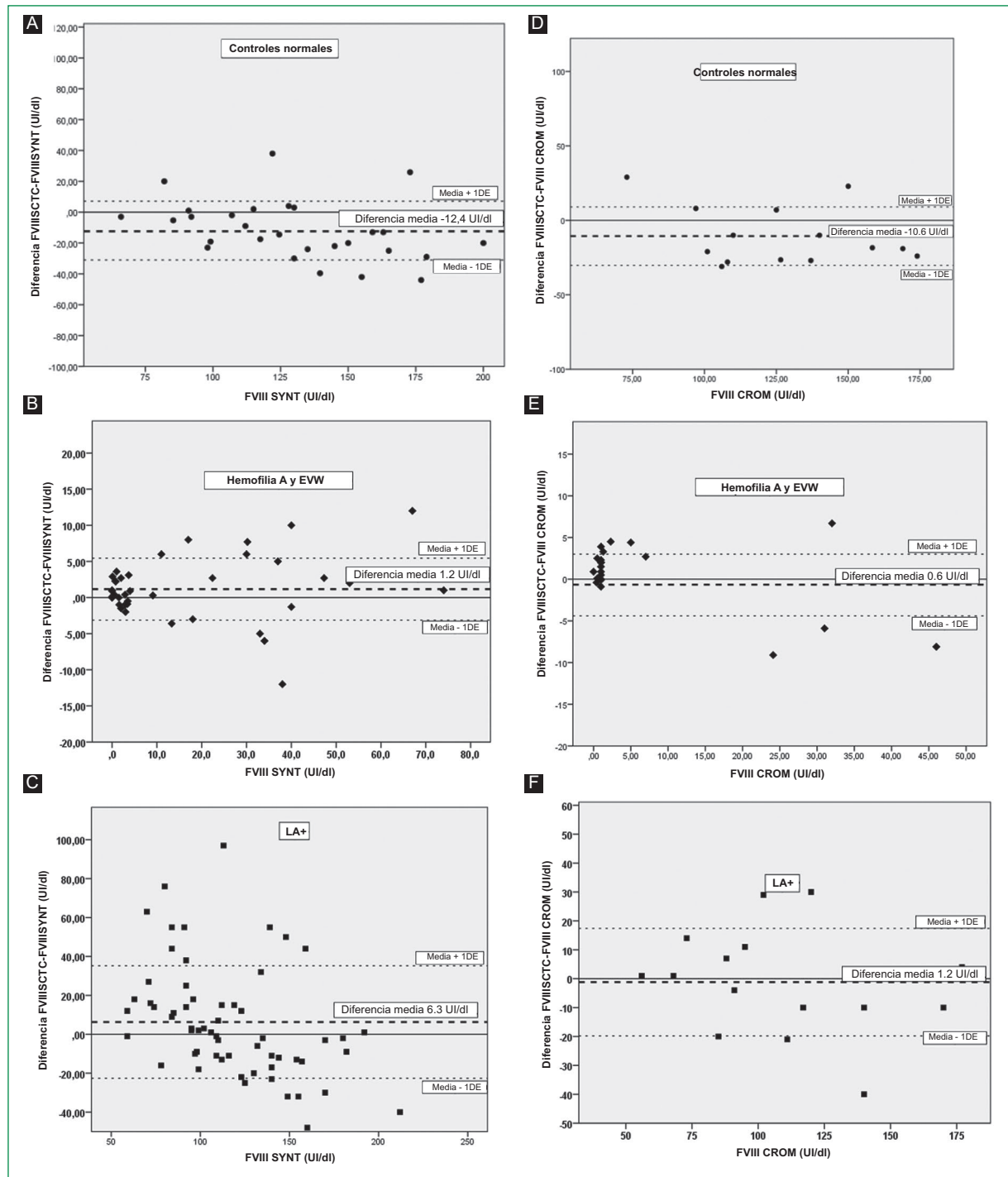


Figura 1. A: gráficos de Bland-Altman comparativos de FVIII SCTL frente a FVIII Synth en controles normales (CN), B: pacientes con hemofilia A y enfermedad de von Willebrand (EVW), C: pacientes AL+, D: FVIII SCTL frente a FVIII: CHROM en CN, E: hemofilia A y EVW, F: pacientes AL+.

mL; todas transformaron su valor a > 50 UI/mL cuando se utilizó FVIII SYNT 1/40, y las 62 presentaron resultados normales o elevados con FVIII SCTL. Se debe tener en cuenta que 23/58 muestras analizadas con

FIX SYNT 1/10 presentaron valores < 50 UI/mL, y 14/23 persistieron bajos con FIX 1/40, siendo bajos con FIX SCTL solo 5/14 muestras de pacientes en tratamiento con AVK con INR > 3.0 .

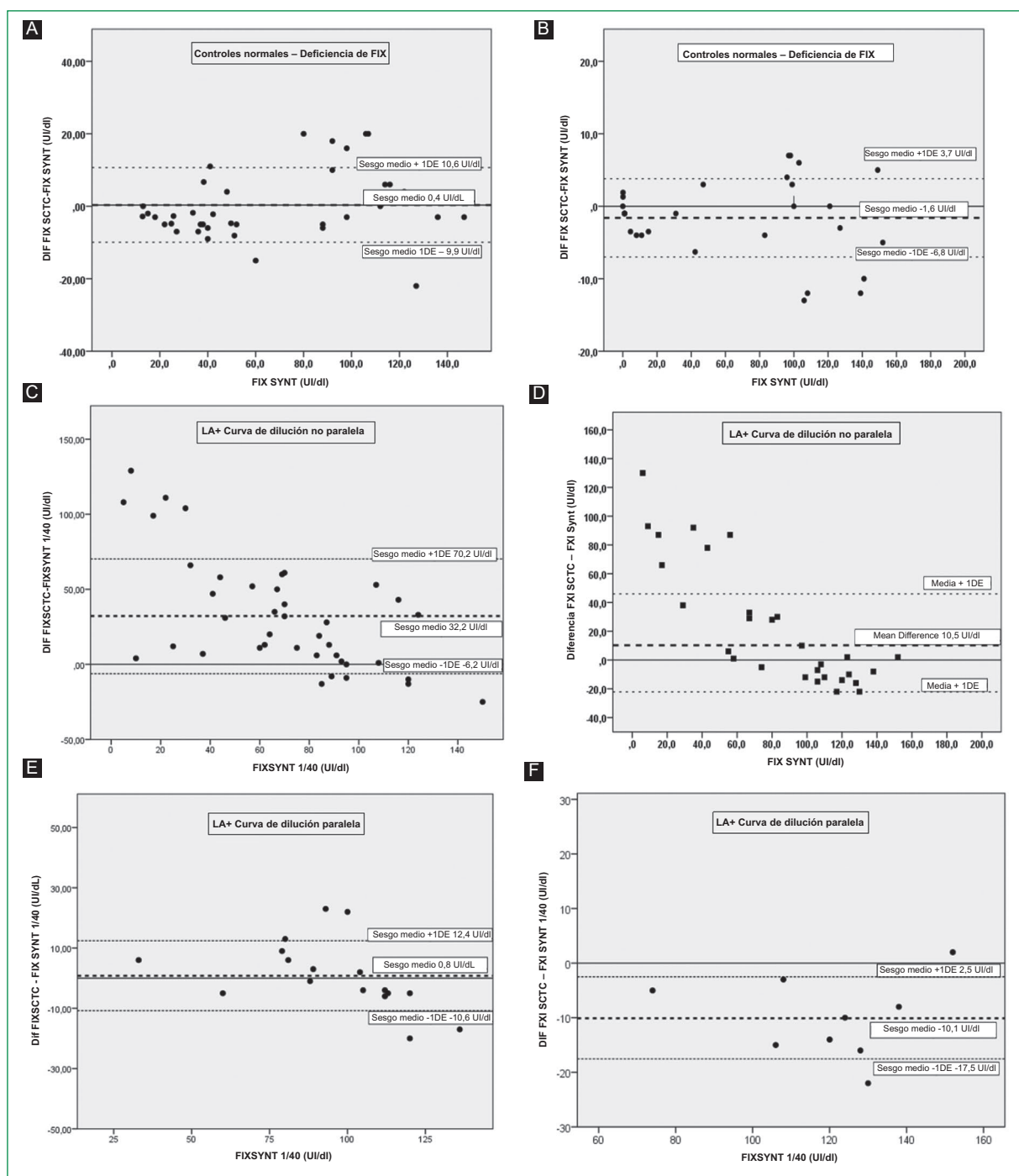


Figura 2. A: gráficos de Bland-Altman comparativos de FIXSCTC frente a FIX Synth en CN y pacientes con deficiencia de FIX, C: pacientes AL+ con curva de dilución (CD) de FIX Synth no paralela, E: con CD paralela de FIX Synth, B: FIXSCTC frente a FXI Synth en CN y pacientes con deficiencia de FXI, D: pacientes AL+ con CD no paralela de FXI Synth, F: con CD paralela de FXI Synth.

La **figura 1** muestra todos los resultados de las muestras LA+ (tanto con CD paralela como no paralela). En un grupo más pequeño de muestras estudiadas en el centro de hemofilia no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas entre FVIII SYNT, FVIII CHROM y FVIII SCTC en pacientes CN y HA ni en LA+ (solo 4/15 presentaron CD no paralela con FVIII SYNT), (**Tabla 3** y **Fig. 1**).

Tabla 3. FVIII medido mediante técnica coagulométrica estándar (SYNT), alternativa (SCTC) y técnicas cromogénicas

	FVIII SYNT 1/10 Mediana (IQR)	FVIII SYNT 1/40 Mediana (IQR)	FVIII CHROM Mediana (IQR)	FVIII SCTC 1/10 Mediana (IQR)
Controles normales (n = 15)	126 (99-166)		126 (105-152)	108* (95-142)
LA+ (n = 15)	101 (58-120)	109 (78-148)	102 (85-140)	95 (69-131)
FVIID (n = 25)		2.9 (0.4-11.2)	1.0 (1.0-6.0)	3.0 (0.9-9.5)

*P = 0.046 FVIII SCTC1/10 vs FVIII CHROM.

LA: anticoagulante lúpico; FVIID: deficiencia de FVIII.

La [figura 2](#) muestra gráficos de Bland-Altman comparativos de FIX y FXI por SCTC y SYNT. En muestras LA+, FIX SYNT 1/10 muestras presentó niveles más bajos frente a FIX SYNT 1/40 y FIXSCTC. Y lo que es más, FIX SYNT 1/40 fue más bajo que FIXSCTC ([Tabla 2](#)), lo cual se aprecia, claramente, en la [figura 2C](#) comparada con la [figura 2E](#), donde algunas muestras no alcanzan valores normales de FIX ni siquiera en diluciones 1/40.

FXI SYNT 1/10 presentó resultados estadísticamente más bajos que FXI SYNT 1/40 y FXI SCTC en muestras LA+, sobre todo, aquellas con CD no paralela ([Tabla 2](#), [Fig. 2D](#) comparada con la [Fig. 2F](#)).

Si bien las correlaciones entre FVIII realizadas empleando los métodos SYNT y SCTC fueron mejores al usar diluciones 1/40 comparadas con 1/10 del PP en muestras LA+ (0,759 frente a 0,602, $p < 0,001$ para ambos) estas fueron excelentes entre FVIISCTC y FVIII: CHROM (0,949, $p < 0,001$). No hubo correlación entre SCTC y SYNT a dilución 1/10 y SIKI una baja correlación estadística con FIX SYNT a dilución 1/40 (0.373, $p = 0,004$) en plasmas LA+. Y lo que es peor, tampoco hubo correlación entre los métodos SYNT y SCTC en las mediciones de FXI.

En solo otros 2 casos de pacientes con HA adquirida y LA, coexistiendo ambas expresiones de autoinmunidad, el FVIII SCTC residual fue mayor que el FVIISYNT a dilución 1/40 de PP y en un paciente, la titulación del inhibidor de FVIII fue 1 BU más baja con FVIISCTC que con FVIISYNT.

Discusión

Este estudio viene a confirmar que los niveles de FVIII, FIX y FXI pueden medirse con una prueba de coagulación en una etapa utilizando un reactivo del TTPa con sílice como activador y alta concentración de PL (SCTC) en casos de plasmas AL+ para superar la interferencia

del AL y la infravaloración del nivel del factor, evitando así la mala interpretación de los resultados por parte de los médicos. Aunque esto coincide con lo ya publicado⁸, en el presente estudio, utilizamos un reactivo de sílice del TTPa estándar distinto y un coagulómetro con un principio de detección de coágulos diferente. Asimismo, en el presente estudio, se analizó un mayor número de muestras AL+ y CN y muestras con deficiencia de FVIID, FIXD y FXID, lo cual permitió confirmar que las deficiencias de factor pueden identificarse correctamente. No se debe olvidar que el FVIISCTC presentó una muy buena correlación con el FVIII CHROM, que se considera el método ideal para superar la interferencia del AL.

Una observación interesante es que el no paralelismo en las muestras AL+ fue menos frecuente en la dosificación de FVIII que en la de FIX y FXI, lo cual quedó evidenciado por muchos resultados bajos de FIXSYNT y FXISYNT, incluso a una dilución 1/40 del PP, lo cual coincide con los resultados descritos por Tang y Yin⁹, quienes, en las 12 muestras AL+, hallaron un menor sesgo < 20% utilizando el TTPa A frente a SCTC en 2 muestras para FVIII, 5 para IX y 4 para FXI, incluso con una mayor dilución del PP. La razón de este hallazgo no se conoce, pero se podría pensar que en el complejo tenasa intrínseca, el dominio Gla y el anclaje del FIX a la superficie de los PL dependiente del calcio son muy importantes. Además, la concentración de PL es un factor determinante y el AL compite con la unión de los factores de coagulación por las superficies catalíticas de los PL en pruebas de coagulación como el TTPa¹⁰. Teniendo en cuenta que ha quedado demostrado que FIXa tiene menor afinidad (mayor constante de disociación cinética) por las superficies de PL que FVIIIa al formar el complejo tenasa¹¹, la prueba de actividad de FIX podría ser más sensible a la disponibilidad limitada de PL aniónicos en la reacción en presencia del AL. Además, el FVIII es un reactante de fase aguda, y sus niveles suelen ser altos en pacientes con

enfermedad autoinmune y síndrome antifosfolípido primario trombótico, situaciones que podrían disminuir el efecto del AL en la prueba de FVIII¹².

El presente estudio tiene limitaciones, como el hecho de que los ensayos de factores se estudiaron solo hasta 1/40 diluciones del PP, un procedimiento habitual en los laboratorios clínicos. Como fortaleza, este estudio incluyó no solo plasmas CN y AL+, sino también plasmas de pacientes con deficiencias de factores congénitas o adquiridas para evaluar los métodos de factores SCTC, e incluso se comparó FVIII_{SCTC} con FVIII_{CHROM}.

Conclusiones

Los niveles de FVIII, FIX y FXI pueden medirse con una prueba de coagulación en una etapa utilizando SCTC en pacientes AL+ para superar la interferencia del AL y evitar la infravaloración de los niveles de los factores. Este método podría ser una herramienta fiable ante la sospecha de deficiencias o inhibidores de factores específicos en un paciente con AL, sobre todo, cuando no se dispone de una prueba CHROM.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos rutinariamente y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se siguieron las directrices éticas pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Marlar RA, Strandberg K, Shima M, Adcock DM. Clinical utility and impact of the use of the chromogenic VS one-stage factor activity assays in haemophilia A and B. *Eur J Haematol*. 2020;104:3-14.
2. NCCLS. Determination of Factor Coagulant Activities: Approved Guideline. New Delhi: NCCLC; 1997.
3. Kitchen S, McGraw A, Enchenagucia M. Factor assays based on APTT (one-stage assay of FVIII: C, FIX, FXI, or FXII). In: *Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders, a Laboratory Manual*. 2nd ed. Quebec, Canada: World Federation of Haemophilia; 2010. p. 67-9. Available from: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1283.pdf> [Last accessed on 2024 Nov¹⁰].
4. Kitchen S, Olson JD, Preston FE. Assay of factor VIII and other clotting factors. In: *Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis*. Oxford, United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2009. p. 81-9.
5. Mackie I, Cooper P, Lawrie A, Kitchen S, Gray E, Laffan M, et al. Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. *Int J Lab Hem*. 2013;35:1-13.
6. Rauch J, Tannenbaum M, Janoff AS. Distinguishing plasma lupus anticoagulants from anti-factor antibodies using hexagonal (II) phase phospholipids. *Thromb Haemost*. 1989;62:892-6.
7. Clyne LP, Honig CL, Dainiak N. Correction of clotting factor "deficiencies" in plasma from patients with lupus-like anticoagulants. *Thromb Haemost*. 1984;51:317-20.
8. Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D, Hubbard AR. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: general aspects, standardization, and recommendations. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28:247-56.
9. Tang N, Yin S. An easy method to eliminate the effect of lupus anticoagulants in the coagulation factor assay. *Clin Lab*. 2016;62:1363-5.
10. Simmelink MJ, Horbach DA, Derksen M, Meijers JC, Bever EM, Willems GM, et al. Complexes of anti-prothrombin antibodies and prothrombin cause lupus anticoagulant activity by competing with the binding of clotting factors for catalytic phospholipid surfaces. *Br J Haematol*. 2001;113:621-9.
11. Childers KC, Peters SC, Lollar P, Spencer HT, Doering CB, Spiegel PC. SAXS analysis of the intrinsic tenase complex bound to a lipid nanodisc highlights intermolecular contacts between factors VIIIa/IXa. *Blood Adv*. 2022;6:3240-54.
12. Arantes FT, Mazetto BM, Saraiva SS, Tobaldini LQ, Dos Santos AP, Annichino-Bizzacchi J, et al. Inflammatory markers in thrombosis associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:772-81.

A propósito del tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand en el siglo XXI

About treatment of Von Willebrand's disease in the 21st century

Ramiro J. Núñez-Vázquez^{1*}, Elsa Lopez-Ansoar², and Manuel Rodríguez-López²

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo (Pontevedra), España

Resumen

La enfermedad de Von Willebrand es la enfermedad hemorrágica más común, a menudo infradiagnosticada, que afecta tanto a hombres como a mujeres. Los avances diagnósticos, incluida la biología molecular, han mejorado su detección. El tratamiento tradicional es a demanda, pero la profilaxis está ganando relevancia, especialmente en casos graves o recurrentes, siguiendo el modelo de la hemofilia. Las últimas guías recomiendan la profilaxis en pacientes con antecedente de sangrado grave y frecuente, pero la evidencia sigue siendo limitada y apoyada en estudios retrospectivos. El estudio PRO.WILL demostró una reducción significativa del riesgo y de la frecuencia de sangrado con la profilaxis frente al tratamiento a demanda. Otros estudios respaldan la eficacia de Wilate® y Veyvond®[®], concentrados de FVW/FVIII, aunque los resultados varían en cuanto al tipo de enfermedad de Von Willebrand y la tolerabilidad. Se necesitan más ensayos clínicos controlados aleatorizados para evaluar mejor la profilaxis en comparación con el tratamiento a demanda, en particular en sangrados de mucosas y otros escenarios.

Palabras clave: Enfermedad de Von Willebrand. Profilaxis. Modelo de hemofilia. Estudios retrospectivos. Ensayos clínicos controlados.

Abstract

Von Willebrand disease is the most common bleeding disorder, often underdiagnosed, affecting both men and women. Diagnostic advances, including molecular biology, have improved detection. Traditional treatment is on-demand, but prophylaxis is gaining relevance, especially in severe or recurrent cases, following the hemophilia model. The latest guidelines recommend prophylaxis in patients with a history of severe and frequent bleeding, but evidence remains limited, supported by various retrospective studies. The PRO.WILL study demonstrated a significant reduction in the risk and frequency of bleeding with prophylaxis compared to on-demand treatment. Other studies support the efficacy of Wilate® and Veyvond®[®], FVW/FVIII concentrates, although results vary depending on the type of von Willebrand disease and tolerability. More randomized controlled clinical trials are needed to better evaluate prophylaxis versus on-demand treatment, especially in mucosal bleeding and other scenarios.

Keywords: Von Willebrand disease. Prophylaxis. Hemophilia model. Retrospective studies. Randomized controlled trials.

*Correspondencia:

Ramiro J. Núñez-Vázquez
E-mail: ramirojosenv@gmail.com

Fecha de recepción: 01-04-2024
Fecha de aceptación: 06-05-2024
DOI: 10.24875/RHT.M24000003

Disponible en línea: 23-07-2024
Hemost Trombos. 2025;2(2):72-77
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2024 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de Von Willebrand (EVW) es la enfermedad hemorrágica más frecuente en el mundo, afectando por igual a hombres y mujeres¹, estimándose una incidencia en población general del 1% aunque se reconoce que puede estar infradiagnosticada. En los últimos años se han producido grandes avances en mejoras de las técnicas diagnósticas, incluyendo el diagnóstico por técnicas de biología molecular, aspecto este en el que nuestro país ha demostrado estar a la vanguardia con proyectos como el PCM-EVW, liderado por el Dr. Batlle Fonrrodona. El tratamiento de los episodios hemorrágicos sigue siendo básicamente un tratamiento a demanda (OD, *on demand*), esto es, un tratamiento de reposición de la proteína deficitaria (en este caso, el factor Von Willebrand) para el cese del sangrado cuando este se produce, con un uso menos frecuente de la profilaxis², si bien existen recomendaciones ya en las últimas guías³ para la implementación de esta en pacientes con fenotipo hemorrágico grave o frecuente, sobre todo porque en los últimos años la profilaxis es el tratamiento de referencia en los pacientes con hemofilia A o B, con multitud de guías de diferentes sociedades científicas que establecen recomendaciones sobre su implementación y seguimiento. Dado el carácter hemorrágico de la EVW, parece lógico pensar en seguir una estrategia similar en estos pacientes para prevenir la hemorragia y sus consecuencias. No obstante, la experiencia documentada sobre profilaxis a largo plazo en la EVW es muy limitada y heterogénea, de modo que esta recomendación pone de manifiesto la necesidad de ensayos clínicos prospectivos sobre las ventajas de la profilaxis frente al tratamiento OD, y en particular su beneficio en el sangrado de las mucosas³.

Discusión

En los últimos 25 años se han comunicado los resultados retrospectivos en relación al uso de la profilaxis como modalidad de tratamiento en pacientes con EVW de distintos tipos y subtipos, y con diferentes indicaciones para iniciar dicha modalidad terapéutica. En 2005 se publicó una experiencia sueca⁴ que comparó el tratamiento OD en 13 pacientes frente a 35 pacientes con profilaxis, todos con diagnóstico de EVW grave (FVIII:C < 10%, FVW RiCo < 8%). En el grupo de profilaxis, con pacientes entre 3 y 65 años de edad, el subtipo más frecuente era el 3 (28/35). Los pacientes recibieron una dosis media de FVIII de 24 UI/kg (12-50) con una frecuencia de infusión, de media, de 2,7 veces por semana

(rango: 1-3). Los resultados sugieren que la profilaxis a largo plazo estaría justificada en la mayoría de los pacientes con EVW de tipo 3 y en otros subtipos con tendencia hemorrágica grave, y que tal enfoque podría ayudar a evitar la enfermedad articular si se iniciaba de forma temprana.

Otro estudio realizado por Halimeh et al.⁵ reportó la experiencia en Alemania de la profilaxis secundaria en 32 pacientes con EVW (13 adultos, 7 adolescentes y 12 pacientes pediátricos), con una mediana de seguimiento de 3 años (rango: 1-9). El subtipo más frecuente fue el 2 (n = 15), seguido por el 3 (n = 14) y el 1 (n = 4). Los pacientes fueron tratados con Humate-P® (n = 8, 1 switch a Wilfact®) o Wilate® (n = 24) y se les administraba una dosis mediana de 40 UI FVW RiCo/Kg, con una frecuencia de infusión que variaba entre 3 veces por semana (n = 7), 2/semana (n = 23) y 4/semana (2 niños). La decisión de iniciar la profilaxis se basó en una puntuación de sangrado > 2 antes del diagnóstico, concomitante con hemorragias recurrentes asociadas con anemia en pacientes con tratamiento OD para la EVW. Dentro de un periodo de 12 meses, las concentraciones de hemoglobina volvieron a los valores normales, cesando los sangrados recurrentes en 31 de 32 pacientes, y se reportó el desarrollo de anticuerpos inhibidores en un paciente. Tras un periodo de observación de 12 meses, la frecuencia de sangrado mensual y la puntuación de sangrado se redujeron significativamente (3 frente a 0,07; 3 vs. 0: p < 0,001) en comparación con los valores previos a la profilaxis y al diagnóstico, por lo que los autores concluyen que la profilaxis secundaria es eficaz, bien tolerada y muy beneficiosa para los pacientes con EVW con sangrados recurrentes.

La publicación del Von Willebrand Disease Network⁶ de 2012 puso de manifiesto la importancia de disponer de registros para documentar, o para evaluar de manera fiable, el tipo y la frecuencia de los sangrados antes y después del inicio de la profilaxis en estos pacientes. En cuanto a los resultados obtenidos, concluía que la profilaxis en la EVW era eficaz considerando las tasas de hemorragia anualizadas para el periodo previo a la profilaxis, durante la profilaxis y por indicación de hemorragia primaria, definida como el lugar que presentaba más del 50% de todos los sangrados. El trabajo incluyó 61 pacientes de 20 centros de 10 países, y para el análisis se consideraron 59 sujetos. La edad media al inicio de la profilaxis fue de 22,4 años. El subtipo más representado fue el tipo 3 (n = 34, 57,6%). Las diferencias en las tasas de hemorragia intrapaciente durante la profilaxis en comparación con antes de la

profilaxis fueron significativas para el grupo total ($p < 0,0001$) y para aquellos con indicaciones de hemorragia primaria por epistaxis ($p = 0,0005$), hemorragia articular ($p = 0,002$) y hemorragia digestiva ($p = 0,001$). Además, el beneficio de la profilaxis fue independiente de la edad (< 18 años vs. > 18 años).

Un estudio sueco⁷, publicado en 2018, evaluó retrospectivamente el impacto de la EVW en la frecuencia de hospitalización en comparación con un grupo de control y si la profilaxis se asociaba con una reducción en el número de hospitalizaciones, generalmente por hemorragia gastrointestinal, menorragia y epistaxis. Concluyó que los sujetos con EVW tenían un riesgo considerablemente mayor de consumo de recursos sanitarios en comparación con los controles, y que el inicio de la profilaxis podría reducir el número de hospitalizaciones por hemorragia.

El estudio PRO.WILL8 es un estudio abierto, fase III de 12 meses, donde los pacientes con EVW grave fueron aleatorizados a PROFILAXIS ($n = 9$; 5 completados) o a demanda ($n = 10$; 7 completados) con 1 solo producto (Fandhi®/Alphanate®, Lab. Grifols), evaluando la proporción de pacientes que no presentaron ningún episodio de sangrado espontáneo, eventos adversos (EA) o eventos trombóticos. Todos los pacientes OD tenían EVW tipo 2 o 3 frente al 70 % de los pacientes en profilaxis. La dosis media utilizada fue de 38.6 UI FVIII:C/kg cada 3 días ($n = 2$) o días alternos ($n = 3$). Todos los pacientes OD experimentaron sangrados espontáneos frente al 60 % de los pacientes en profilaxis que mostraron menos sangrados ($n = 32$ vs. $n = 172$ [112 en el mismo paciente, principalmente mucocutáneo]; $p < 0,0001$) y menor riesgo de sangrado (estimación del riesgo atribuible relativo: $-0,667$; IC 95%: $-2,374$, $-0,107$; $p < 0,001$). Las hemorragias más frecuentes en los grupos OD y en profilaxis fueron, respectivamente, epistaxis ($n = 52$ vs $n = 15$) y gastrointestinal ($n = 1$ vs $n = 13$ [9 en el mismo paciente]) y si bien la mayoría de las hemorragias duraron un día en el grupo OD (31/32), en el grupo en profilaxis solo la epistaxis (14/15). Además, la probabilidad de permanecer sin sangrados a lo largo del tiempo era mayor en los pacientes en profilaxis que en pacientes OD, estabilizándose en el grupo en profilaxis aproximadamente a los 2 meses de iniciada la misma. Por tanto, a pesar del pequeño tamaño de la muestra y la heterogeneidad de la población de estudio, los pacientes en profilaxis con Fandhi®/Alphanate® presentaron una reducción del riesgo y la tasa de hemorragia en comparación con el tratamiento OD.

En 2020 se reportaron los resultados de un estudio prospectivo, observacional y poscomercialización de otro CFVW derivado plasmático que solo contenía FVW (Wilfactin®), en relación al tratamiento de la EVW. En total, 155 de los 174 pacientes inscritos de 31 centros fueron elegibles para la evaluación de la eficacia, un 76,8% de los cuales estaban gravemente afectados (VWF: RiCo ≤ 15 UI/dl). En 32 pacientes que recibieron profilaxis, la mediana de dosis por infusión fue de 43,5 UI FVW:RCo/kg, administrada aproximadamente 2x/semana. En estos pacientes se produjeron hemorragias por disrupción en el 1,5% de las infusiones y la mediana de TAS fue de 1,0 para 20 pacientes tratados ≥ 12 meses. Por otro lado, la tolerabilidad fue excelente, sin problemas de seguridad ni eventos trombóticos⁹.

Las últimas guías de la EVW³, fruto de la colaboración de distintas sociedades científicas, publicadas en 2021, sugieren la profilaxis a largo plazo frente a la no profilaxis en pacientes con EVW que tengan antecedente de sangrado frecuente y grave, aunque debe ser revisada periódicamente, y se señala la baja certeza en cuanto a la evidencia existente sobre sus efectos positivos. En la misma guía, el panel de expertos identifica una serie de necesidades adicionales, pendientes de una investigación más profunda, como la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados aleatorizados con gran número de pacientes comparando profilaxis continua con tratamiento OD, en especial en pacientes con hemorragias de mucosas, estudios sobre el uso de profilaxis específicos para el sangrado menstrual abundante o sobre el uso de la profilaxis en el sangrado gastrointestinal, o sobre el impacto de la profilaxis en la calidad de vida, y también la necesidad de estudios sobre el uso de concentrado de FVW plasmático frente a concentrado de origen recombinante, entre otros.

En este sentido, Sidonio et al.¹⁰ han publicado en 2024 los resultados del estudio WIL-31, el primer ensayo prospectivo, no controlado, de fase 3, que ha evaluado la eficacia y la seguridad de la profilaxis con Wilate® durante 12 meses, en pacientes varones y mujeres de ≥ 6 años de edad, con EVW con un fenotipo de sangrado grave o frecuente (más de 6 episodios de sangrado (ES) espontáneos durante el tratamiento a demanda y al menos 2 ES que requirieran tratamiento con CFVW), excepto 2N, que previamente completaran un estudio prospectivo, a demanda, de 6 meses de duración (WIL-29)⁸. La mediana de edad de los pacientes ($n = 33$) era de 18 años y el tipo de EVW más representado fue el tipo 3 (67%), seguido por el 2 (15%). El criterio de valoración primario fue la reducción $> 50\%$ de la media de la tasa total anualizada de sangrados

(TAS total) con profilaxis con Wilate® frente al tratamiento previo OD. Durante la profilaxis, la TAS total fue de 5,2 (reducción del 84,4%), y además la reducción fue constante según la edad, el sexo y el tipo de EvW. Por otro lado, se advierte una reducción de la media de la TAS espontánea del 86,9% (media: 3,2) frente al tratamiento OD, con 10 (30,3%) y 15 (45,5%) pacientes que no sufrieron ningún sangrado durante los 12 meses de profilaxis, y de los 173 sangrados comunicados, el 84,4% fueron clasificados como leves y el 69,9% como sangrados tratados. Además, hay dos aspectos que cabe señalar: no se reportó ningún acontecimiento adverso grave relacionado con el tratamiento ni se registraron episodios trombóticos, y el estudio, globalmente, demostró que la profilaxis con Wilate® era eficaz y bien tolerada en pacientes pediátricos y adultos con EvW de todos los tipos.

Wilate®¹¹ es un concentrado de FVW/FVIII, de origen plasmático, que presenta una ratio FVW/FVIII de 1:1, lo cual supone una ventaja en términos de monitorización de laboratorio, que se puede efectuar con recurso a la determinación de los niveles de F8:C, y por otro lado, dada esa ratio FVW/FVIII de 1:1, el aclaramiento de ambas moléculas se produce en paralelo, de una manera más predecible, evitando la acumulación de FVIII y por ende el riesgo trombótico asociado a altos niveles de este ($\geq 150\%$). Además, en su proceso de fabricación es sometido, como otros concentrados tanto de origen plasmático como de origen recombinante, a una doble inactivación viral conforme a los estándares de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹², lo que motiva que, en la actualidad, algunos autores¹³ afirmen que la experiencia adquirida en las últimas décadas ha dado como resultado la ausencia de transmisión de patógenos por parte de la actual generación de hemoderivados y nos hallemos ante los concentrados de origen plasmático más seguros de la historia, sin que se haya reportado ningún caso de transmisión de infección viral en los últimos 20 años. Por otro lado, y a diferencia de lo acontecido en la hemofilia, los esfuerzos para la obtención de un FVW recombinante aprobado (Veyvondi®, Lab Takeda)¹⁴ pendiente de precio reembolso en España, licenciado por la EMA para la profilaxis y el tratamiento de las hemorragias y la profilaxis del sangrado en cirugía. Sin embargo, en tratamiento profiláctico el producto solo fue aprobado por la FDA para pacientes con EVW tipo 3 que estuvieran previamente en tratamiento OD. En el estudio publicado por Leebeck et al.¹⁵, en 2022, se incluyen 10 pacientes en profilaxis previa con pdCFVW y los resultados, en base a los registros médicos, se comparan con los

Tabla 1. Cambio de la frecuencia de sangrado tras cambio a Veyvondi

Sangrados	pdCFVW	CAMBIO	Veyvondi®
0	25%		37,5%
> 0-2	37,5%		0
> 2-5	25% 37,5%		25% 62,5%
> 5	12,5%		37,5%

Adaptada de Leebeck et al.¹⁵

obtenidos tras el cambio a una profilaxis con rFVW: los autores encuentran resultados similares a los obtenidos con la profilaxis con Fandhi®/Alphanate® en el estudio PRO.WILL, con un consumo de Factor, en UI FVW RCo/Kg semanal (aproximadamente 50), y frecuencia semanal de infusiones semejante (2/semana). Sin embargo, este estudio tiene la importante limitación de no ser aleatorizado ni comparativo e incluir un limitado número de pacientes. En 2023, los mismos autores, en un análisis *post hoc*¹⁶, reportaron una reducción de la TAS espontáneos y traumáticos en el 45% de los pacientes tras el cambio de un pdCFVW a Veyvondi®, aunque no se logra una mejoría de la TAS espontáneos y tratados en el 45% de los pacientes; de hecho, previo al cambio (Tabla 1) se advierte que el 62,5% de los pacientes en profilaxis con pdCFVW presentan dos o menos sangrados, y tras el cambio a Veyvondi® el porcentaje de pacientes que presentaron dos o más sangrados aumentó del 37,5% al 62,5%, por lo que no parece existir un beneficio neto del cambio de producto. Por lo tanto, si bien la profilaxis con Veyvondi® reduce la TAS espontáneo tratado en comparación con el tratamiento OD previo, simplemente mantiene un control hemostático similar (sic)¹⁶ en pacientes en profilaxis tras el cambio desde el pdCFVW previo. Un aspecto que llama la atención en este trabajo es que incluye pacientes en tratamiento OD previo, que hubieran experimentado tres o más hemorragias espontáneas en los 12 meses anteriores, excluyendo la menorragia. A la luz de los resultados del estudio WIL-31, el auténtico cambio de paradigma puede ser por una mayor implementación de la profilaxis con pdCFVW —en este caso, Wilate®— en los pacientes con fenotipo de sangrado grave o recurrente. Además, en determinados pacientes y escenarios, el uso del Veyvondi® obliga a la administración concomitante de una dosis de CFVIII en pacientes con valores basales de F8:C < 40% o si es desconocido, situaciones en las que se requiera normalizar rápidamente la hemostasia, como una hemorragia aguda, un traumatismo

grave o una cirugía urgente. Hancock y Escobar¹⁷ afirman que este nuevo concentrado presenta un mayor potencial hemostático debido posiblemente a la presencia de multímeros de FVW ultra alto y a un patrón de multímeros de alto peso molecular más favorable en comparación con los pdCFVW anteriores. Esta afirmación contrasta, por un lado, con los consumos medianos semanales de FVW reportados en ambos estudios en relación con la profilaxis, que para pacientes con EvW tratados con Wilate[®] eran de 58 UI/Kg (28,2-114) (n = 33) y 95,6 UI/Kg (34,9-187,8) con Veyvondi[®] (n = 30), prácticamente un consumo de más del 40%. Por otro lado, no está claro el beneficio de la presencia de esos multímeros una vez que su acumulación, en plasma y en la superficie de las células endoteliales, por deficiencia o anomalía en el ADAMTS13, puede inducir agregación plaquetaria y adhesión al endotelio vascular, asociándose a microangiopatías trombóticas, inflamaciones o trombosis microcirculatorias, como infarto agudo de miocardio o coagulación intravascular diseminada inducida por sepsis, entre otras¹⁸. De hecho, a diferencia del estudio WILL-31, se reportó un evento tromboembólico en un paciente. En relación con la seguridad viral, se sabe que los productos recombinantes —como por ejemplo Veyvondi[®], obtenido a partir de una línea celular CHO— teóricamente podrían transmitir virus humanos o de mamíferos no humanos, introducidos a través de las líneas celulares madre, o por proteínas humanas o animales contenidas en el medio líquido utilizado para la congelación o el cultivo de las células¹⁹, razón por la que, como se refería anteriormente, deben ser sometidos a los mismos procesos de inactivación viral que los concentrados de origen plasmático¹².

Conclusión

Con todo lo dicho, tras años de estudios retrospectivos que ponían de manifiesto los potenciales beneficios de la profilaxis en la EvW, pero sin lograr los resultados observados en la hemofilia, aunque sí con una marcada reducción de las TAS, los resultados del estudio WILL-31, con Wilate[®] o el ensayo clínico de Veyvondi[®] parecen justificar la implementación de la profilaxis en pacientes con EVW de todos los tipos, de cualquier edad y de ambos sexos, con una marcada reducción del sangrado. Se podría decir que los pdCFVW, por ejemplo Wilate[®], han demostrado una alta eficacia desde el punto de vista hemostático, en distintos escenarios, ya sea para tratamiento del sangrado o como profilaxis del sangrado en cirugía, y como se pone de manifiesto en el estudio WIL-31 para la profilaxis. Además, desde el punto de

vista de la seguridad viral, nos encontramos ante los concentrados de origen plasmático más seguros que nunca ha habido, como ponen de manifiesto, por ejemplo, las cifras reportadas en el Reino Unido, donde en 2022 y 2023 se transfundieron 68.892.532 UI de FVW en 1034 pacientes sin ninguna incidencia desde el punto de vista infeccioso²⁰. La posibilidad de infección por los virus de las hepatitis B y C, o por el virus de la inmunodeficiencia humana, combinado con la vacunación frente a las hepatitis A y B, en el momento presente, resulta más bien teórica con las actuales medidas implementadas por los fabricantes²¹. Gracias a estos pasos mejorados y exhaustivos de reducción de patógenos, los médicos y los pacientes deben confiar no solo en la eficacia sobradamente demostrada, sino también en la seguridad de estos concentrados derivados del plasma²² para, entre otras indicaciones, el tratamiento de la EvW, como se ha hecho hasta ahora. Esto es clave cuando, con la llegada de los productos recombinantes y a la luz de los estudios, no está claro que estos productos aporten algún beneficio neto real, por lo menos en términos de eficacia y probablemente de eficiencia, en un momento en el que, por fin, se empieza a reportar de manera prospectiva el beneficio que, desde el punto de vista clínico, comporta la adopción de la profilaxis en la EvW, al menos en algunos subgrupos de pacientes y para cierto tipo de sangrados.

El mayor uso de la profilaxis impactará en los costes para las arcas de los sistemas de salud, y tras observar que el cambio de una profilaxis previa con pdCFVW a un producto recombinante no parece comportar una mejoría del patrón de sangrado, sino que, tal como reconocen los autores, supone mantener una eficacia como mucho similar, deberemos ser cautelosos al recomendar uno u otro producto.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos

personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Swallow E, Marden JR, Billmyer E, Yim E, Sun SX. Burden of illness and treatment patterns among patients with von Willebrand disease in US clinical practice. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023;29:10760296231177023.
- Abshire T. The role of prophylaxis in the management of von Willebrand disease: today and tomorrow. *Thromb Res*. 2009;124(Suppl 1): S15-9.
- Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5:301-25.
- Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(Suppl 1):S23-6.
- Halimeh S, Krümpel A, Rott H, Bogdanova N, Budde U, Manner D, et al. Long-term secondary prophylaxis in children, adolescents and young adults with von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2011;105:597-604.
- Abshire TC, Federici AB, Álvarez MT, Bowen J, Carcao MD, Cox Gill J, et al. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia*. 2013;19:76-81.
- Holm E, Steen Carlsson K, Lövdahl S, Lail AE, Abshire TC, Berntorp E. Bleeding-related hospitalization in patients with von Willebrand disease and the impact of prophylaxis: results from national registers in Sweden compared with normal controls and participants in the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *Haemophilia*. 2018;24:628-33.
- Peyvandi F, Castaman G, Gresle P, De Cristofaro R, Schinco P, Bertomoro A, et al. A phase III study comparing secondary long-term prophylaxis versus on-demand treatment with vWF/FVIII concentrates in severe inherited von Willebrand disease. *Blood Transfus*. 2019;17:391-8.
- Goudemand J, Bride F, Claeysens S, Itzhar-Baïkian N, Harroche A, Desprez D, et al. Management of von Willebrand disease with a factor VIII-poor von Willebrand factor concentrate: results from a prospective observational post-marketing study. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1922-33.
- Sidonio RF, Boban A, Dubey L, Inati A, Kiss C, Boda Z, et al. Von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) prophylaxis in children and adults with von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2024;8:1405-14.
- Ficha técnica Wilate. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/75648/Prospecto_75648.html.pdf.
- European Medicines Agency. Guidelines on plasma derived medicinal products. London, UK: EMA; 2011.
- Farrugia A. The evolution of the safety of plasma products from pathogen transmission — a continuing narrative. *Pathogens*. 2023;12:318.
- Ficha técnica Veyvondi. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veyvondi-epar-product-information_en.pdf.
- Leebeek FWG, Peyvandi F, Escobar M, Tiede A, Castaman G, Wang M, et al. Recombinant von Willebrand factor prophylaxis in patients with severe von Willebrand disease: phase 3 study results. *Blood*. 2022;140:89-98.
- Leebeek FWG, Peyvandi F, Escobar M, Tiede A, Castaman G, Wang M, et al. Prophylaxis with recombinant von Willebrand factor in patients with type 3 von Willebrand disease: results of a post hoc analysis from a phase 3 trial. *Eur J Haematol*. 2023;111:29-40.
- Hancock JM, Escobar MA. An evaluation of von Willebrand factor (recombinant) therapy for adult patients living with severe type 3 von Willebrand disease. *Expert Rev Hematol*. 2023;16:157-61.
- Stockschlaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25:206-16.
- Teitel J. Viral safety of coagulation factor concentrates. *Haemophilia*. 1998;4:393-401.
- Hay C. Infected Blood Inquiry Written Statement of Professor Charles Hay. Disponible en: <https://www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2023/11/UKHCD-Annual-Report-2023-2022-23-Data.pdf>.
- Isfordink CJ, van Erpecum KJ, van der Valk M, Mauser-Bunschoten E, Makris M. Viral hepatitis in haemophilia: historical perspective and current management. *Br J Haematol*. 2021;195:174-85.
- Klamroth R, Groner A, Simon TL. Pathogen inactivation and removal methods for plasma-derived clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2014;54:1406-17.

Intercambio de factor VIII de vida media extendida a emicizumab en un paciente con hemofilia A mal controlada: reporte de caso

Switch from extended half-life factor VIII to emicizumab in a poorly controlled hemophilia A patient: a case report

Maria Choví-Trull^{1*} , Juan E. Megías-Vericat¹ , Ana R. Cid-Haro² , Saturnino Haya-Guaita² , Jose L. Poveda-Andrés³ , and Santiago Bonanad-Boix² 

¹Departamento de Farmacia; ²Unidad de Hemostasia y Trombosis; ³Departamento de Tratamiento. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

Se presenta el caso de un varón de 20 años diagnosticado a los 6 meses de edad de hemofilia A grave (mutación c.670+5G>A), sin antecedentes familiares de la enfermedad salvo episodios hemorrágicos en su madre y sin historial de inhibidores del factor VIII. El paciente presentaba una salud articular generalmente buena y llevaba un estilo de vida sedentario.

La profilaxis primaria se inició con Advate® (octocog alfa, factor de vida media estándar-SHL) 3 veces/semana a una dosis de 1250-1250-1500 UI (lunes, miércoles, viernes) (Tabla 1), ajustada según el peso corporal y la respuesta clínica. En diciembre de 2014, cuando el paciente contaba con 9 años de edad, este fue incluido en un ensayo clínico pediátrico con Adynovi® (ruriocog alfa pegol, vida media extendida [VME]), recibiendo una dosis de 50 UI/kg 2 veces por semana (39 kg, 2000 UI/2 veces por semana). Durante este periodo, el control de la enfermedad se mantuvo bien, sin episodios de sangrado.

Unos años más tarde, en febrero de 2018, fue necesario considerar un abordaje terapéutico alternativo, ya que el ensayo clínico finalizó y la autorización de la Agencia Europea de Medicamentos¹ no avalaba el uso de Adynovi® (VME pegilado) en niños menores de

12 años debido al riesgo de vacuolización con la exposición prolongada a polietilenglicol (PEG).

Como el paciente había mostrado una respuesta favorable a Adynovi®, se optó por cambiar a otro factor VME no pegilado, Elocta®, que estaba aprobado para uso pediátrico. El tratamiento se inició con 2000 UI 2 veces/semana; sin embargo, la aparición de hematomas subcutáneos, acompañado de niveles valle bajos (0,5% el tercer día), llevó a un ajuste de dosis al alza hasta llegar a 3.000 UI manteniendo el intervalo de dosificación. A pesar de este ajuste, los niveles valle permanecieron bajos. Como el paciente había superado el umbral de edad de 12 años, a los 14 años, se reintrodujo Adynovi® a 3000 UI 2 veces semana. Aunque la vida media mejoró (11,75 h), los niveles valle estimados se mantuvieron bajos (Tabla 1). No obstante, el paciente no experimentó ninguna complicación hemorrágica durante el primer año de tratamiento y respondió bien a una intervención quirúrgica menor (miringotomía con drenaje timpánico) sin requerir dosis adicionales de FVIII.

En 2019, el paciente desarrolló limitaciones articulares en la rodilla derecha de inicio insidioso, no asociadas a ningún traumatismo específico. El edema comenzó 12 h después de la administración de una dosis de

***Correspondencia:**

Maria Choví-Trull
E-mail: mariach22ch@gmail.com

Fecha de recepción: 25-03-2025

Fecha de aceptación: 23-05-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000047

Disponible en línea: 02-09-2025

Hemost Trombos. 2025;2(2):78-81

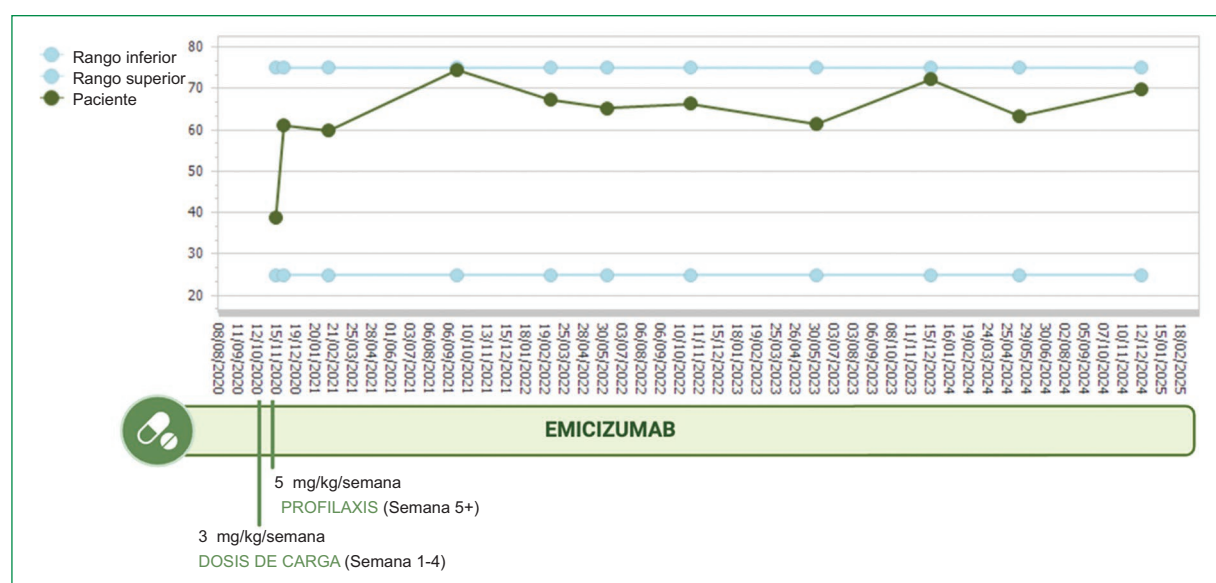
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1. Comparativa de los parámetros farmacocinéticos obtenidos con cada FVIII

Variables	Régimen de mantenimiento antes de hemartrosis			Régimen intensificado después de hemartrosis	
	rFVIII (Advate®)	rFVIII-Fc (Elocta®)	PEG-rFVIII (Adynovi®)	PEG-rFVIII (Adynovi®)	rFVIII-Fc (Elocta®)
Fecha de PK	17 de noviembre de 2015	10 de abril de 2018	20 de marzo de 2019	04 de marzo de 2020	25 de septiembre de 2020
Régimen (UI)	1.250-1.250-1.500 LMX	3.000 MJ	3.000 MJ	4.000/24 h	4.000/24 h
N.º de dosis semanales	3	2	2	7	7
Dosis/kg/semana	111,1	105,3	105,3	388,9	388,9
t1/2 (h)	8	10	11,8	7,75	8,5
Pico (UI/dL)	81	112	125	153	170
AUC (UI*h/L)	6214	8980,3	17810,5	ND	ND
Valle 24 h (UI/dL)	6,3	12,7	23,7	14,7	17,8
Valle 48 h (UI/dL)	1,2	3,2	6	2,1	2,9
Valle 72 h (UI/dL)	0,5	1,3	1,8	0,6	0,8
T5% (h)	26,8	39,3	51,5	36,8	40,3
T2% (h)	39,3	58,3	69,5	48,8	53,5
T1% (h)	51,3	93	87	60,3	66

AUC: area bajo la curva; L: lunes; M: martes; ND: no determinado; X: miércoles; J: jueves; V: viernes; T5%, 2%, 1%: tiempo hasta el 5%, 2%, 1% de actividad.

**Figura 1.** Concentración plasmática de emicizumab.

3.000 UI de Adynovi®, que se estaba administrando cada 2 días en ese momento. Al examen a las 24 h, no se observaron signos de hinchazón ni dolor a la

palpación. Sin embargo, se realizó una monitorización ecográfica seriada de la rodilla derecha afectada en los días siguientes al evento. Los hallazgos ecográficos

revelaron abundante líquido sinovial, compatible con hemartrosis, lo que llevó a la artrocentesis, que generó > 25 ml de líquido articular. El líquido persistió con variaciones de espesor erráticas de 5,5, 8,5 y 6 mm en los días 4, 9 y 11, respectivamente. Se descartó infección, ya que los cultivos de líquido articular fueron negativos.

Para manejar la situación, se midieron los niveles valle a las 24 h, obteniendo 11,4 UI/dl, y un estudio farmacocinético (PK) confirmó la menor vida media biológica de Adynovi® (7,75 h). En consecuencia, para tratar la hemartrosis activa de la rodilla, se inició un régimen de 3.000 UI/24 h, que posteriormente se aumentó a 4.000 UI/24 h debido a la lenta resolución de la hemartrosis y la mala respuesta con niveles valle bajos (13,4% a las 24 h) a pesar de las dosis altas. Estos hallazgos, junto con la sospecha de generación de anticuerpos anti-PEG (a pesar de que finalmente no se detectaron), llevaron a interrumpir el Adynovi® y un cambio de nuevo a Elocta® manteniendo el mismo régimen de dosificación. La vida media estimada con Elocta® fue de 11,0 h, lo cual permitió una extensión del intervalo de dosificación a cada 48 h. Tras la resolución de la hemartrosis después de 2 meses y medio, el régimen se amplió aún más a cada 72 h.

A pesar del curso clínico aparentemente favorable, las estimaciones PK mostraron otro descenso en la vida media (8,5 h), con niveles valle < 1% a las 72 h. Dada la erraticidad del perfil PK, la alta carga de tratamiento y el considerable consumo de FVIII, se consideraron varias opciones terapéuticas, lo cual finalmente llevó a la propuesta de una terapia no sustitutiva: emicizumab.

En octubre de 2020, se optó por iniciar emicizumab (Hemlibra®), considerando las ventajas de la administración subcutánea y su régimen de dosificación simplificado². El régimen de dosis de carga de 3 mg/kg/semana (210 mg, dos viales de 105 mg) se administró durante 4 semanas, mientras que Elocta® 4000 UI se continuó 3 veces/semana durante la primera semana de la transición. El régimen de mantenimiento de 1,5 mg/kg/semana (un vial de 105 mg) se inició entonces, completando 1 año de tratamiento sin episodios de sangrado ni necesidad de dosis adicionales de FVIII. El coste anual del tratamiento pasó de 225.600€ (considerando el régimen de profilaxis de FVIII más alto: 4.000 UI/72 h de Esperoct®) a 153.765€ con Hemlibra®, lo cual supuso un ahorro anual total de 71.835 €.

Los niveles de emicizumab se monitorizaron desde el inicio del tratamiento (10/30/2020) hasta el presente

(Fig. 1), con niveles medios $\pm$ desviación estándar (DE) de $63,6 \pm 9,5$ $\mu\text{g/ml}$ (mín.: 38,7, máx.: 74,5 $\mu\text{g/ml}$). El paciente continúa con la misma dosis semanal de 105 mg, con un control óptimo del sangrado y sin reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, incluida la zona de inyección.

Este caso clínico ilustra la complejidad del manejo terapéutico en pacientes con hemofilia A grave, destacando la importancia de la monitorización PK guiada y la adaptación individualizada del tratamiento. La variabilidad en la respuesta del paciente al factor VIII (FVIII) subraya la necesidad de un enfoque personalizado, apoyado por herramientas avanzadas como la plataforma WAPPS-Hemo³, que permite estimaciones PK precisas y ajustes terapéuticos objetivos basados en datos.

La decisión de iniciar emicizumab (Hemlibra®) marcó un punto de inflexión en el manejo del paciente. El paciente logró un control óptimo del sangrado, sin episodios hemorrágicos ni requisitos adicionales de FVIII durante el primer año de tratamiento. Este abordaje no solo mejoró el control hemostático, sino que también redujo el riesgo de complicaciones articulares y el consumo excesivo de FVIII, lo cual coincide con literatura publicada⁴ y con importantes implicaciones económicas.

Los niveles observados en este paciente (media $\pm$ DE: $63,6 \pm 9,5$ $\mu\text{g/ml}$) se mantuvieron dentro del rango informado en los ensayos clínicos (intervalo de confianza del 95%: 25-80 $\mu\text{g/ml}$)^{5,6}, con una fluctuación mínima (RIQ = 61,2-68,5), lo cual sugiere una respuesta adecuada. Sin embargo, actualmente no existen niveles terapéuticos claramente establecidos. Pocos estudios han abordado esta necesidad, aunque Donners et al. proponen un nivel diana de emicizumab de 30 $\mu\text{g/ml}$, ya que no se observaron diferencias en el control del sangrado a concentraciones más altas.⁷

En la actualidad, el emicizumab no requiere monitorización terapéutica guiada por PK², principalmente debido a su perfil PK estable a lo largo del tiempo, que se mantiene constante tanto en pacientes adultos como pediátricos y en todos los regímenes de dosificación (1,5 mg/kg/semana, 3 mg/kg/2 semanas y 6 mg/kg/4 semanas)^{5,6}. No obstante, la monitorización guiada por PK podría ser de interés en situaciones clínicas complejas, tales como el manejo de sangrados espontáneos en tratamiento combinado con emicizumab y FVIII. En este contexto, los farmacéuticos de hospital cuenta con una valiosa oportunidad para optimizar el manejo del paciente e investigar la correlación entre niveles diana específicos y la eficacia clínica.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de seres humanos y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos cumplieron con los estándares éticos del comité de experimentación humana responsable y se adhirieron a la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética institucional.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes y recibieron la aprobación del Comité de Ética. Se siguieron

las directrices SAGER según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Cima Ficha Técnica Adynovi 250 Uii/2 Ml Polvo Y Disolvente Para Solucion Inyectable. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171247002/ft-1171247002.html> [Last accessed on 2025 Mar 06].
2. Cima Ficha Técnica Hemlibra 150 mg/ml Solucion Inyectable. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181271002/ft-1181271002.html> [Last accessed on 2025 Mar 06].
3. Hajducek DM, Chelle P, Iorio A, Iserman E, Edginton AN. Estimated prophylactic dose required to achieve 3% trough as a function of age and concentrate class in multi-country severe WAPPS-hemo haemophilia patients. *Haemophilia*. 2024;30:925-32.
4. Prudente TP, Camelo RM, Guimarães RA, Roberti MD. Emicizumab prophylaxis in people with hemophilia A and inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Med J*. 2024;142:e2023102.
5. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia a without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379:811-22.
6. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia a with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:809-18.
7. Donners AA, Rademaker CM, Bevers LA, Huitema AD, Schutgens RE, Egberts TC, et al. Pharmacokinetics and associated efficacy of emicizumab in humans: a systematic review. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60:1395-406.

Anticuerpos antiemicizumab en hemofilia A grave: reporte de dos casos

Anti-emicizumab antibodies in severe hemophilia A: report of two cases

Pablo Martínez^{1*}, Felipe Lemos², Beatriz Boggia², Adriana Fridrich³ y Sandra Borchichi⁴

¹Servicio de Hematología, Hospital Penna de Bahía Blanca, IACA Laboratorios, Bahía Blanca, Argentina; ²Departamento de Medicina Transfusional, Centro de Referencia para la Hemofilia y otros Desórdenes Hemorrágicos Congénitos, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay; ³Laboratorio de Alta Complejidad de Misiones, Misiones, Argentina; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Provincial de Pediatría Dr. Fernando Barreiro, Misiones, Misiones, Argentina

Introducción

La hemofilia A es una enfermedad hemorrágica hereditaria caracterizada por la deficiencia de factor VIII (FVIII)¹. El emicizumab (Hemlibra®, Roche) es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que ha sido aprobado para la profilaxis en sujetos con hemofilia A con y sin inhibidores, y que ha demostrado ser seguro y eficaz en la prevención del sangrado en los ensayos clínicos HAVEN^{2,3}. Afortunadamente, los anticuerpos antiemicizumab (AAE) son muy raros y en los ensayos clínicos HAVEN solo tres de 698 pacientes desarrollaron AAE con potencial neutralizante⁴. Identificar estos AAE es un aspecto importante en el manejo clínico de los pacientes que reciben emicizumab. En este artículo, describimos dos casos de pacientes con AAE, analizando el contexto clínico y de laboratorio. Los pacientes provienen de dos centros de diferentes países: el primero de Argentina y el segundo de Uruguay. En el centro de Argentina son tratados 35 pacientes con hemofilia de hasta 15 años. El equipo de trabajo es multidisciplinario y se utilizan las pautas de la Federación Mundial de Hemofilia para establecer los criterios primarios y secundarios para la profilaxis; el 95% de los pacientes son tratados con

profilaxis primaria. Cinco pacientes tienen inhibidor anti-FVIII (IFVIII), cuatro tratados con emicizumab, de los cuales tres fallaron por inmunotolerancia) previa. Motiva la elección de tratamiento con emicizumab el que los pacientes detienen el sangrado y mejoran su calidad de vida. Otra cuestión es que todos viven a más de 100 km del centro de salud. En Uruguay, en el Hospital Pereira Rossell se tratan 100 pacientes con hemofilia menores de 18 años y la profilaxis primaria se realiza en el 100% de los pacientes con hemofilia grave, así como en pacientes moderados y leves con fenotipo de sangrado. Son atendidos 58 pacientes con hemofilia A grave, de los cuales 55 no tienen inhibidor y 3 sí lo tienen. Los 58 pacientes están tratados con emicizumab porque tienen hemofilia A grave, indicación por Normativa de Cobertura del Fondo Nacional de Recursos del Uruguay.

Caso clínico 1

Se trata de un niño de 3 años, sin antecedentes familiares de hemofilia. A los 3 días de vida presenta un hematoma de gran tamaño en el dorso del tórax, por lo que es internado en la unidad de terapia intensiva pediátrica y llega a requerir asistencia respiratoria mecánica.

*Correspondencia:

Pablo Martínez
E-mail: martinez.pablo@uns.edu.ar

Fecha de recepción: 24-01-2025
Fecha de aceptación: 11-06-2025
DOI: 10.24875/RHT.25000003

Disponible en línea: 02-09-2025
Hemost Trombos. 2025;2(2):82-85
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1. Resultados de laboratorio

Caso	Edad	Semanas de tratamiento	aPTT (S)	FVIII OSA (IU/dL)	FVIII CSA (IU/dL)	IFVIII (UB)	EMI ug/ml	AEA (UB)
A	3	29	98	< 1	< 1	281	ND	3.6
B	4	44	91	< 1	< 1	< 0.6	ND	5.0

ND: no detectable.

Se le diagnostica hemofilia A grave e inicia tratamiento con FVIII recombinante, con resolución clínica favorable. A los 15 meses, debido a su fenotipo sangrante, inicia profilaxis con FVIII recombinante. En el centro de Argentina, los IFVIII se prueban cada cinco aplicaciones durante las primeras 20 y luego cada 6 meses. Durante la aplicación 15 a 16 se sospecha la aparición de inhibidor debido a episodios hemorrágicos, y el laboratorio confirma la sospecha clínica en la semana 6 de tratamiento informando un IFVIII de 281 unidades Bethesda. Comienza entonces profilaxis con emicizumab con un régimen de 3 mg/kg cada 2 semanas, con buena respuesta clínica. A los 7 meses de iniciado el tratamiento con emicizumab presenta un golpe en la frente al caerse de una altura de 50 cm, que requiere internación. El laboratorio del hospital informa un tiempo de protrombina normal y un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) muy prolongado, de 85 segundos. La adherencia al tratamiento es muy buena, lo que sugiere que el TTPa prolongado puede deberse a una pérdida de efecto del emicizumab. Se envían muestras a un laboratorio de mayor complejidad, que informa emicizumab plasmático no determinable y la presencia de un inhibidor neutralizante de emicizumab (Tabla 1). A partir del último evento, el niño continúa presentando nuevos hematomas y ocasionales eventos de sangrado menor. Se decide cambiar a dosis semanales de 1,5 mg/kg. Con esta nueva prescripción, el niño presenta mejoría clínica, sin cambios en los parámetros de laboratorio y teniendo solo ocasionales hematomas en los miembros inferiores, lo que sugiere que continúa la interferencia en la acción del emicizumab. Se considera el factor VII activado recombinante como opción terapéutica ante eventuales sangrados y la profilaxis con otras terapias de no reemplazo indicadas para hemofilia A con inhibidores.

Caso clínico 2

El segundo caso es un niño de 4 años con diagnóstico de hemofilia A grave. Antecedente familiar: tío

materno con hemofilia A grave. El paciente inicia profilaxis con emicizumab a los 3 años de edad, con un régimen de 6 mg/kg durante 4 semanas. No ha tenido reacciones adversas asociadas al tratamiento, y no presenta articulaciones diana. En los controles anuales no ha mostrado serología reactiva para infecciones de transmisión sexual ni desarrollo de IFVIII. Recibe FVIII, 500 UI cada 28 días, como régimen de tolerización. En el centro de Uruguay se prueban sistemáticamente los inhibidores cada 6 meses y siempre en el preoperatorio o cuando hay un fracaso del tratamiento hemostático apropiado. En el contexto de un control semestral, habiendo recibido 10 exposiciones de FVIII y en dosis de mantenimiento de emicizumab, se recibe un informe del laboratorio con un TTPa muy prolongado, de 98 segundos, y el resto de los parámetros de coagulación normales. En la exploración física no se observa equimosis, hematomas ni hemartrosis. La adherencia al tratamiento es muy buena, ya que el niño participa en un programa de asistencia al paciente con una enfermera que realiza la aplicación de la medicación, lo que sugiere que el TTPa prolongado puede ser por alguna interferencia con el emicizumab. Se envían muestras a un laboratorio de mayor complejidad, que informa emicizumab plasmático no detectable, IFVIII negativo y presencia de un inhibidor neutralizante de emicizumab (Tabla 1). Desde entonces, el niño no ha tenido episodios de hemartrosis ni hematomas musculares espontáneos o traumáticos. Tampoco ha sufrido sangrados en otros sitios. Se continúa con emicizumab y FVIII 500 UI como régimen de tolerización, y controles clínicos más frecuentes.

Evaluación de laboratorio

Los niveles plasmáticos de FVIII se determinaron con un ensayo de coagulación de una etapa (OSA) utilizando como reactivo del TTPa Actin FSL® (Siemens), plasma deficiente en FVIII (STA deficient plasma, Stago) y además un ensayo cromogénico (CSA) basado en factores de coagulación bovinos

(Ensayo Cromogénico de FVIII®, Siemens). Para medir la concentración plasmática de emicizumab se utilizó el ensayo OSA de FVIII modificado calibrado con un calibrador de emicizumab específico (elaborado en casa) y plasma deficiente en FVIII (STA Deficient Plasma, Stago), y mediante el ensayo de Nijmegen-Bethesda cromogénico se midió la actividad del inhibidor de FVIII con ensayo CSA. Para preparar el calibrador de emicizumab, a partir de un alícuota de producto comercial (30.000 µg/ml) se preparó una solución estándar 1 (SE1) diluyendo emicizumab 1/10 en tampón de imidazol a pH 7,35 (3000 µg/ml). Luego se preparó una segunda solución estándar (SE2) diluyendo 1/10 de SE1 en FVIII deficiente comercial (300 µg/ml). Cada punto de la curva de calibración se preparó diluyendo SE2 en FVIII para obtener las siguientes concentraciones: 100, 50, 25, 12,5 y 6,25 µg/ml.

En una versión modificada del ensayo Bethesda para medir los AAE se agregaron partes iguales de plasma del paciente (y diluciones del paciente con tampón de dilución, Owren-Koller®, Stago) y plasma de un paciente con una concentración conocida de emicizumab a cada tubo. Después de la incubación durante 2 horas a 37 °C, cada muestra fue analizada por OSA para la actividad FVIII y emicizumab. Los valores resultantes se utilizaron para calcular el título del inhibidor expresado en unidades Bethesda. Todos los ensayos coagulométricos y cromogénicos fueron realizados en el coagulómetro STA Evolution Max² (Stago).

Discusión

El emicizumab es un agente muy eficaz y con inmunogenicidad mínima⁵; se estima que alrededor de 25.000 pacientes han recibido emicizumab hasta la fecha y son muy pocos los reportes de casos⁶⁻⁹, lo que hace que el desarrollo de AAE sea considerado un evento muy raro. Existen dos tipos de mecanismos de los AAE para reducir la eficacia de un fármaco: uno es bloquear e interferir directamente el sitio activo del fármaco en su objetivo, y el otro es acelerar su depuración¹⁰. En los casos descritos utilizamos el método Bethesda con modificaciones para evaluar el efecto del emicizumab, y detectamos actividad neutralizante contra el emicizumab en ambos pacientes. Si bien los AAE son muy poco frecuentes, se han notificado casos con clínica de sangrado, y por lo tanto el diagnóstico temprano es muy importante. El sangrado inesperado, que hace sospechar el fallo terapéutico, es un dato clínico de relevancia, aunque puede no estar presente, como en el segundo paciente. De todas maneras, con clínica

de sangrado o sin ella, es muy importante la detección de estos anticuerpos neutralizantes por el impacto que tiene en futuras decisiones de manejo clínico. Desde el punto de vista del seguimiento por el laboratorio, la aparición de AAE puede sospecharse cuando se observa una prolongación del TTPa, como ocurrió en los casos descritos, aunque este método de detección puede no ser adecuado en presencia de anticuerpos neutralizantes o no neutralizantes en bajo título, detectables solo mediante inmunoensayos sensibles⁷. Otra característica que hay que tener en cuenta para la evaluación clínica y de laboratorio es que los AAE reportados en otras series de casos se identificaron en el primer año después del inicio del tratamiento, al igual que en nuestros dos pacientes, y que además pueden aparecer, como en el segundo caso, en pacientes sin IFVIII⁸. Será muy importante contar con más reportes que ayuden al clínico en la toma de decisiones con la mejor evidencia disponible.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Rev.* 2013;27:179-84.
2. Lenting P, Denis C, Christophe O. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017;130:2463-8.

3. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021;137:2231-42.
4. Paz-Priel I, Chang T, Asikanius E, Chebon S, Emrich T, Fernández E, et al. Immunogenicity of emicizumab in people with hemophilia A (PwHL): results from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2018;132:633.
5. Schmitt C, Emrich T, Chebon S, Fernández E, Petry C, Yoneyama K, et al. Low immunogenicity of emicizumab in persons with haemophilia A. *Haemophilia*. 2021;27:984-92.
6. Matsumoto N, Abe H, Kawasaki R, Tashiro Y, Noguchi-Sasaki M, Harada S, et al. Characterization of anti-emicizumab antibodies using repository samples obtained in clinical studies of emicizumab conducted in Japan. *TH Open*. 2023;7:e241-3.
7. Valsecchi C, Gobbi M, Beeg M, Adams T, Castaman G, Schiavone L, et al. Characterization of the neutralizing anti-emicizumab antibody in a patient with hemophilia A and inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2021;19:711-8.
8. Kizilocak H, Guerrero MF, Young G. Neutralizing antidrug antibody to emicizumab in patients with severe hemophilia A: case report of a first noninhibitor patient and review of the literature. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7:102194.
9. Harkins Druzgal C, Kizilocak H, Brown J, Sennett M, Young G. Neutralizing antidrug antibody to emicizumab in a patient with severe hemophilia A with inhibitors: new case with detailed laboratory evaluation. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2205-8.
10. Pratt KP. Anti-drug antibodies: emerging approaches to predict, reduce or reverse biotherapeutic immunogenicity. *Antibodies (Basel)*. 2018;7:19.