

Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Volumen 2 · Suplemento 2 · Octubre 2025

LXVII Congreso Nacional de la SEHH
XLI Congreso Nacional de la SETH

9-11 de octubre de 2025

PONENCIAS



SETH

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA



Grupo Cooperativo
Latinoamericano de
Hemostasia y Trombosis



PERMANER
www.permayer.com

Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Volumen 2 · Suplemento 2 · Octubre 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 de la Universidad 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.revistahemostasiaytrombosis.permanyer.com>



PERMANYER
www.permanyer.com

Permalyer

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

ISSN: 2938-8740
Ref.: 11595AMAD251



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, fotocopiando, 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.



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

FEHH

Fundación Española de
Hematología y Hemoterapia



SETH

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA



FETH

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

LXVII **XLI**
Congreso Congreso
Nacional Nacional
SEHH **SETH**



9 AL 11 DE OCTUBRE DE 2025

PALACIO DE CONGRESOS DE OVIEDO

PROGRAMA CIENTÍFICO

www.hemato2025.com



#Hemato2025



COMITÉS

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidentes

Dr. José María García Gala
Dra. Inmaculada Soto Ortega

Vocales de la SETH

Dr. Ángel Bernardo Gutiérrez
Dr. Albert Caro Gómez
Dr. José Ramón Corte Buelga
Dr. Daniel Martínez Carballeira

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidentes

Dr. Joaquín Martínez López
Dr. José Manuel Calvo Villas

Vocales de la SETH

Dr. Jorge Cuesta Tovar
(coordinador del programa educacional)
Dr. Rubén Berrueco Moreno
Dr. Agustín Rodríguez Alen
Dra. Cristina Pascual Izquierdo
Dra. Cristina Sierra Aisa



JUNTA DIRECTIVA SETH

Presidenta

Dra. María Teresa Álvarez Román

Vicepresidente 1.º

Dr. Ramiro Núñez Vázquez

Vicepresidente 2.º

Dr. Jorge Cuesta Tovar

Tesorera

Dra. Mariana Canaro Hirnyk

Secretaria general

Dra. Pilar Medina Badenes

Vocales

Dr. José María Bastida Bermejo

Dra. Olga Benítez Hidalgo

Dr. Bolívar Luis Díaz Jordán

Dra. Nuria Fernández Mosteirín

Dra. Cristina Pascual Izquierdo

Dr. José Rivera Pozo

Dr. Manuel Rodríguez López

Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

CONTENIDO

PROGRAMA EDUCACIONAL

Manejo actualizado de los inhibidores de la hemofilia A. Historia y situación actual

Saturino Haya-Guaita

1

Manejo quirúrgico de los pacientes con coagulopatías adquiridas inmunitarias

Ma. Eva Mingot-Castellano

5

VIEJAS Y NUEVAS HERRAMIENTAS, Y APROXIMACIONES DIAGNÓSTICAS, EN EL LABORATORIO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Fenotipificación y genotipificación de los trastornos plaquetarios congénitos

Ana Marín-Quilez

14

SIMPOSIO INTERNACIONAL EN TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Hemostasia de ayer y de hoy: del tubo de ensayo a la inteligencia artificial

José A. Páramo

17

Strategies for the diagnosis of inherited platelet disorders

Sara Morais, Catarina Monteiro, Mónica Pereira, and Eugénia Cruz

21

Más que un juego de niños: trombosis pediátrica en el siglo XXI

Teresa Sevivas

26

AVANZANDO HACIA EL TRATAMIENTO PERSONALIZADO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Actualización de la prevención de la tromboembolia venosa en el embarazo y el puerperio

Nuria Fernández-Mosteirín

29

PLAQUETAS

Papel de ADAMTS13 en la recaída de la púrpura trombocitopénica trombótica

Maribel Díaz-Ricart, Ana B. Moreno-Castaño, Júlía Martínez-Sánchez, Marc Pino, Patricia Molina y Ginés Escolar

35

HEMOFILIA: ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

¿Hasta dónde hemos llegado en la protección hemostática?

Pedro P. García-Lázaro, Julio Zatta-Cóndor y Sebastián Bedoya-Vidal

42

PROGRESOS DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN LA BÚSQUEDA DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA

Use of direct oral anticoagulants in pediatrics: special situations

C. Heleen van Ommen

45

Nuevos tratamientos farmacológicos en la tromboembolia venosa

José R. González-Porras

49

Los inhibidores del factor XI en la prevención de la embolia de origen cardíaco en la fibrilación auricular

Eva Soler-Espejo, Faustino García-Candel y Vanessa Roldán-Schilling

52

Manejo actualizado de los inhibidores de la hemofilia A. Historia y situación actual

Saturnino Haya-Guaita

Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

Introducción

El tratamiento habitual de la hemofilia, sobre todo de la hemofilia grave y moderada, es la administración del factor deficitario, pero este tratamiento puede desencadenar la aparición de anticuerpos que neutralizan la función de la proteína infundida, los llamados inhibidores.

El desarrollo de inhibidores es una complicación grave y que condiciona en mayor medida el tratamiento y la calidad de vida de los hemofílicos. La aparición de inhibidores en la hemofilia grave se suele producir en los primeros años después de recibir las primeras dosis de concentrado de factor¹.

Por el tipo de respuesta, los pacientes pueden ser bajos respondedores (títulos de inhibidores ≤ 5 UB/ml) o altos respondedores (títulos de inhibidores > 5 UB/ml).

Tratamiento del paciente hemofílico con inhibidores

Prevención de los episodios hemorrágicos

En el pasado se utilizaron los productos baipás, factor VII activado recombinante (rFVIIa) y concentrado de complejo protrombínico activado (FEIBA), como profilaxis en algunos pacientes, pero actualmente se hace con emicizumab, desde su aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos en febrero de 2018.

El emicizumab es un anticuerpo biespecífico frente a los factores IXa y X, que mimetiza al factor VIIIa. En los

ensayos HAVEN 1 con pacientes > 12 años de edad con inhibidores², la tasa de sangrados anualizada fue de 2,9, frente a 23,3 en los pacientes que no llevaban profilaxis con emicizumab, lo que representa una disminución del 87%; lo mismo sucede en el estudio pediátrico HAVEN 2³. Los efectos adversos más frecuentes fueron reacción en el lugar de inyección, y se comunicaron tres casos de microangiopatía trombótica en pacientes que habían recibido múltiples infusiones de FEIBA. El estudio a largo plazo de fase 3 STASEY, para evaluar la seguridad y la eficacia⁴, confirmó su perfil de seguridad, con pocos efectos adversos; además, los anticuerpos antifármaco se producen en un pequeño porcentaje de pacientes y parte de ellos son transitorios.

Es un fármaco de administración subcutánea a dosis de 1,5 mg/kg/semana, 3 mg/kg/2 semanas o 6 mg/kg/4 semanas. En el momento actual estamos monitorizando las concentraciones plasmáticas y ajustándolas a 25-35 $\mu\text{g/ml}$, con lo que podemos personalizar el tratamiento y en general conseguir un ahorro manifiesto⁵.

Otros tratamientos futuros para la profilaxis

Mim8

Mim8 es un novedoso mimético del factor VIIIa con acción similar a la del emicizumab, pero unas 15 veces más potente. En estos momentos los ensayos están en fase 3, con buenos resultados (FRONTIER 2).

Correspondencia:

Saturnino Haya-Guaita
E-mail: haya_sat@gva.es

Fecha de recepción: 06-07-2025

Fecha de aceptación: 06-08-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000058

Disponible en línea: 01-10-2025

Hemost Trombos. 2025;2(Supl 2):1-4

www.revistahemostasiaytrombosis.com

MOLÉCULAS ANTI-TFPI

Hay varias moléculas en desarrollo cuyo mecanismo de acción es reducir la actividad del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI): concizumab, marstacimab y MG1113. Al producir una inhibición del inhibidor, las pequeñas cantidades de trombina generadas pueden ser suficientes para prevenir la aparición de hemorragias en estos pacientes. Actualmente, el concizumab y el marstacimab ya están aprobados por las agencias reguladoras. Ambos son de administración subcutánea, el concizumab con pauta diaria y ajuste de dosis por las concentraciones plasmáticas a las 4 semanas del inicio del tratamiento para disminuir el riesgo trombótico⁶; el marstacimab es de administración semanal y se ha aprobado para la hemofilia A o B sin inhibidores⁷.

FITUSIRÁN

El fitusirán es una pequeña molécula de ARN de interferencia (ARNip) que disminuye la producción de antitrombina para aumentar la generación de trombina, y reequilibra la hemostasia en las personas con hemofilia. Inicialmente la dosis era de 80 mg al mes, pero se ha optimizado para conseguir unos valores de antitrombina del 15-35% y así disminuir los riesgos trombóticos, con una tasa media anualizada de sangrados de 3,7, lo que supone una reducción del 71% en comparación con los pacientes en tratamiento a demanda⁸.

Tratamiento de los episodios hemorrágicos o en caso de cirugía

PACIENTES QUE NO LLEVAN PROFILAXIS CON EMICIZUMAB

En estos pacientes, el tratamiento es el mismo que venimos haciendo en las últimas décadas. Disponemos de concentrados de factor VIII a dosis altas y de productos baipás (rFVIIa y FEIBA). Para algunos pacientes con hemofilia A leve se puede utilizar desmopresina (DDAVP) si no hay reacción cruzada frente al factor VIII propio y ante hemorragias no graves.

Los concentrados de factor VIII están indicados en los pacientes bajos respondedores y en los pacientes altos respondedores que presenten una hemorragia grave y en ese momento tengan un título de inhibidores bajo o negativo; en el resto de los pacientes habrá que utilizar productos baipás.

El esquema de tratamiento se muestra en la tabla 1.

FEIBA® es un complejo protrombínico activado (CCPa) de origen plasmático, con una vida media de

4-7 horas, cuya acción se debe fundamentalmente al factor Xa, el cual facilita el paso de protrombina a trombina⁹, y a la presencia de factor II. La dosis habitual es de 50-100 U/kg cada 6-12 h, sin exceder las 100 U/kg por dosis ni las 200 U/kg al día.

El rFVIIa tiene una vida media de 2-3 horas. A dosis altas, produce una activación directamente del factor X sobre la superficie de las plaquetas sin la necesidad de los factores VIII y IX. La dosis habitual es de 90 µg/kg cada 2-3 horas hasta el control del sangrado.

Estos productos baipás consiguen controlar aproximadamente el 80% de los episodios hemorrágicos en los hemofílicos con inhibidores¹⁰.

La posología y la duración del tratamiento dependerán de la gravedad de la hemorragia o del tipo de esta.

PACIENTES QUE LLEVAN PROFILAXIS CON EMICIZUMAB

A pesar de los buenos resultados conseguidos con emicizumab, todavía se pueden producir eventos hemorrágicos o el paciente puede necesitar una cirugía. En las hemorragias leves puede ser suficiente con ácido tranexámico y para eventos más importantes se utilizará rFVIIa; en general, no se utilizarán FEIBA a dosis altas por el riesgo de microangiopatía trombótica.

Tratamiento de inducción de inmunotolerancia

HEMOFILIA A GRAVE

Los tratamientos de inducción de inmunotolerancia (ITI) tienen como objetivo eliminar el inhibidor de forma permanente. Están basados en la exposición al factor VIII de forma más o menos intensiva y continuada. El tratamiento se mantiene hasta que el paciente se haga tolerante al producto administrado, o lo que es lo mismo, hasta que la recuperación y la vida media del factor infundido sea normal. El origen de los actuales ITI tiene lugar en los años 1970, y en la década de 1990 se recopilaron datos retrospectivos de un número considerable de pacientes sometidos a ITI que dieron lugar a diferentes registros. La tasa de respuesta es del 50-80% con la utilización de diferentes productos y dosis, según los datos procedentes de los registros internacional¹¹, norteamericano¹², alemán¹³ y español¹⁴.

A partir del análisis de series de casos y de los registros mencionados, se estimaron diversas variables que podrían intervenir en el éxito de los ITI: un título de inhibidor < 10 UB/ml en el momento de empezar la ITI, un título máximo

Tabla 1. Tratamiento de las hemorragias en hemofílicos A graves con inhibidores

Perfil de paciente	Título inicial	Hemorragia leve	Hemorragia grave
Altorrespondedor	> 5-10 UB < 5-10 UB rFVIIa/APCC	rFVIIa/APCC	rFVIIa/APCC Inmunoadsorción + FVIII Tto secuencial FVIII rFVIIa/APCC
Bajorrespondedor		FVIII APCC/ rFVIIa	FVIII rFVIIa/APCC

< 200 UB/ml, la edad < 8 años y un tiempo desde la detección del inhibidor hasta el inicio del ITI < 2 años. Con las dosis empleadas para ITI había controversia, y en este sentido el *ITI Study* intentó aportar alguna luz¹⁵. Este estudio incluyó hemofílicos que cumplían con las mencionadas variables de buen pronóstico. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: 50 UI/kg 3 días por semana o 200 UI/kg al día. El porcentaje de éxito en ambos grupos fue similar: 69% y 71% con dosis bajas y altas, respectivamente. Los pacientes con dosis altas tuvieron menos hemorragias durante el tratamiento de ITI y consiguieron el éxito en menos tiempo. Otra variable controvertida es el tipo de concentrado utilizado para ITI. Algunas publicaciones han mostrado mejores resultados cuando se emplean concentrados con alto contenido de factor Von Willebrand. En el momento actual, con la incorporación del emicizumab, el escenario del hemofílico A con inhibidores ha cambiado enormemente y las decisiones pueden ser más complicadas. En general, se van a utilizar dosis más bajas de factor VIII, lo cual tiene dos ventajas: un menor requerimiento de accesos venosos centrales y un posible ahorro en el coste del factor empleado. No obstante, algunos trabajos aportan datos en sentido contrario, al apreciar un menor coste con las dosis más altas por conseguir el éxito en menos tiempo¹⁶. La tendencia actual es hacer menos ITI; una opción razonable es plantearla en pacientes con mejores factores pronósticos y dejar al resto en profilaxis con emicizumab.

Los pacientes con éxito parece adecuado que sigan con infusiones de factor VIII para disminuir la probabilidad de recidiva del inhibidor. La frecuencia de estas administraciones y el tiempo necesario no están claros; en el grupo FIT, se consensuó que una dosis semanal durante 6 meses y luego una dosis cada 2 semanas en los siguientes 6 meses podría estar bien¹⁷.

La tasa de recidiva es muy variada de unas series a otras, y dentro de los factores que pueden influir en esta

disparidad estarían los diferentes criterios para considerar el éxito y la utilización de inmunosupresión¹⁸.

HEMOFILIA A MODERADA Y LEVE

En la hemofilia A no grave puede haber más dudas en la indicación de la inmunotolerancia. Los datos emanados del grupo INSIGHT son muy interesantes, al ser una serie amplia; de los 101 pacientes con inhibidor incluidos, 28 siguieron tratamiento erradicador y 73 no lo recibieron. Los pacientes con tratamiento erradicador tuvieron mayor tasa de éxito sostenido, definido como la ausencia de reaparición del inhibidor tras la exposición de nuevo al factor VIII cuando previamente se ha negativizado el inhibidor. Sin tratamiento erradicador, el éxito sostenido baja al 60%. Los pacientes de alto título sometidos a tratamiento erradicador obtuvieron un 100% de éxito sostenido, frente al 43% en aquellos sin tratamiento. En los pacientes con bajo título no se observa mayor tasa de éxito sostenido¹⁹.

La decisión de hacer estos tratamientos puede verse influenciada por la morbilidad hemorrágica del paciente. Podemos decir que en la hemofilia A no grave la utilización de inmunosupresión consigue mejores resultados²⁰.

Referencias

- van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134:317-20.
- 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.
- Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019;134:2127-38.
- Jiménez-Yuste V, Peyvandi F, Klamroth R, Castaman G, Shanmukhaiah C, Rangarajan S, et al. Safety and efficacy of long-term emicizumab prophylaxis in hemophilia A with factor VIII inhibitors: a phase 3b, multicenter, single-arm study (STASEY). *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6:e12837.
- Donners A, van der ZK, Egberts ACG, Fijnvandraat K, Mathát R, Kruis I, et al. DosEmi study protocol: a phase IV, multicentre, open-label, crossover study to evaluate non-inferiority of pharmacokinetic-guided reduced dosing compared with conventional dosing of emicizumab in people with haemophilia A. *BMJ Open*. 2023;13:e072363.
- Wheeler A, Shapiro A, Porstmann T, Ostrov V, Eichler H, Astermark J. Risk mitigation during concizumab prophylaxis in phase 3 clinical trials in patients with hemophilia A/B with and without inhibitors: management of breakthrough bleeds and dose optimization. *Am J Hematol*. 2023;98(Suppl 1):E118-9.
- Lamb YN. Marstacimab: first approval. *Drugs*. 2025;85:263-9.
- Young G, Kavakli K, Klamroth R, Matsushita T, Peyvandi F, Pipe SW, et al. Safety and efficacy of a fitusiran antithrombin-based dose regimen in people with hemophilia A or B: the ATLAS-OLE study. *Blood*. 2025;145:2966-77.
- Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, Auer W, Pichler L, Eder G, et al. Factor Xa and prothrombin: mechanism of action of FEIBA. *Vox Sang*. 1999;77:72-9.
- Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007;109:546-51.
- Mariani G, Ghirardini A, Bellocco R. Immune tolerance in hemophilia — principal results from the International Registry. Report of the factor VIII and IX Subcommittee. *Thromb Haemost*. 1994;72:155-8.
- DiMichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost*. 2002;87:52-7.

13. Lenk H. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia — 1999 update. *Haematologica*. 2000;85(10 Suppl):45-7.
14. Haya S, López MF, Aznar JA, Batlle J; Spanish Immune Tolerance Group. Immune tolerance treatment in haemophilia patients with inhibitors: the Spanish Registry. *Haemophilia*. 2001;7:154-9.
15. Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119:1335-44.
16. Li Z, Li Z, Cheng X, Zhang H, Yang C, Xu Q, et al. Intermediate-dose immune tolerance induction outperforms with faster success, less bleeding, and no added cost in comparison with low dose: a multicenter randomized clinical trial. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024;9:102639.
17. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Oldenburg J, Liesner R, Nolan B, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019;25:676-84.
18. Antun A, Monahan PE, Manco-Johnson MJ, Callaghan MU, Kanin M, Knoll C, et al. Inhibitor recurrence following immune tolerance induction: a multicenter retrospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1980-8.
19. van Velzen AS, Eckhardt CL, Hart DP, Peters M, Rangarajan S, Mancuso ME, et al. Inhibitors in nonsevere haemophilia A: outcome and eradication strategies. *Thromb Haemost*. 2015;114:46-55.
20. Lim MY, Nielsen B, Lee K, Kasthuri RS, Key NS, Ma AD. Rituximab as first-line treatment for the management of adult patients with non-severe hemophilia A and inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2014;12:897-901.

Manejo periquirúrgico de los pacientes con coagulopatías adquiridas inmunitarias

Ma. Eva Mingot-Castellano

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío; Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS/CSIC), Universidad de Sevilla. Sevilla, España

Introducción

Cada año, en todo el mundo, se someten a cirugía 1 de cada 25 personas. En nuestro medio se estima se realizan 3 millones de procedimientos anuales, lo que equivale a una tasa de 7027 intervenciones quirúrgicas por cada 100.000 personas. Hasta un 16% de estos procedimientos quirúrgicos derivan en una complicación relacionada con morbilidad de los pacientes o eventos adversos, con consecuencias graves en el 1-3%¹. La eficiencia en la gestión de estos procedimientos y la prevención de complicaciones resultan cruciales para los sistemas de salud y, lo más importante, para los pacientes. Estos costes no han sido calculados globalmente para pacientes con coagulopatías adquiridas inmunitarias, pero la experiencia debe hacer pensar que pueden ser mucho más cuantiosos y graves para el paciente, dada la complejidad de este colectivo. Si estimamos la incidencia de coagulopatías adquiridas en 0,2-4 casos por millón de habitantes para la enfermedad de Von Willebrand adquirida (EvWA) y la hemofilia adquirida (HA)², el número de intervenciones quirúrgicas en este colectivo se estima en 300 procedimientos anuales³. Esta cifra justifica el intento de protocolización de los cuidados necesarios en los hospitales de referencia para optimizar los resultados de acuerdo con la experiencia del equipo. Entre estos cuidados se encuentran la identificación de pacientes

y procedimientos de riesgo, el manejo de las infecciones y la profilaxis tromboembólica y de la anemia periprocedimiento, como en el resto de la población. A continuación, desarrollaremos cada uno de estos puntos en los pacientes con HA y con EvWA.

Identificación del riesgo hemorrágico quirúrgico

En los pacientes con coagulopatías adquiridas inmunitarias, el principal riesgo es el hemorrágico relacionado con su propia enfermedad de base. No obstante, hay que tener en cuenta el resto de los posibles factores que afectan al global de la población, que pueden ser clasificados como dependientes del paciente, dependientes del procedimiento y dependientes del equipo quirúrgico (Tabla 1). Dichas características deben considerarse para optimizar los resultados.

Los abordajes de tratamiento hemostático de los pacientes con coagulopatías hemorrágicas inmunitarias varían dependiendo del riesgo hemorrágico del proceso quirúrgico en sí. En la tabla 2 se clasifican las cirugías y se muestran ejemplos de su graduación.

Para garantizar el mejor resultado, el paciente debe ser valorado por el servicio de anestesiología del centro junto con el servicio de hematología para establecer los riesgos concretos, corregir los factores que puedan

Correspondencia:

Ma. Eva Mingot-Castellano

E-mail: mariae.mingot.sspa@juntadeandalucia.es

Fecha de recepción: 06-07-2025

Fecha de aceptación: 06-08-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000062

Disponible en línea: 01-10-2025

Hemost Trombos. 2025;2(Supl 2):5-13

www.revistahemostasiaytrombosis.com

Tabla 1. Descripción de los factores de riesgo de sangrado en un proceso quirúrgico

Categoría	Subcategoría	Factores de riesgo	Referencia
Dependientes del paciente	Trastornos de la coagulación	Hemofilia A y B, von Willebrand, déficit de factores II, V, VII, IX, X, XI, XIII, CID	Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 10.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2022
	Alteraciones hematológicas o medicamentosas	Trombocitopenia, disfunción plaquetaria, uso de anticoagulantes (warfarina, anticoagulantes orales de acción directa), antiagregantes (ácido acetilsalicílico, clopidogrel), heparinas	Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH. Perioperative management of anticoagulant therapy: an evidence-based approach. Chest. 2022;161:1501-17
	Enfermedades sistémicas y hábitos	Hepatopatía, nefropatía, alcoholismo, déficit de vitamina K	Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score to assess bleeding risk in atrial fibrillation patients: the HAS-BLED score. Chest. 2023;144:1239-47
	Antecedentes clínicos	Historia de sangrado en cirugías previas, historia familiar de coagulopatías	Lip GYH. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Nat Rev Cardiol. 2023;20:135-46
	Edad avanzada	Fragilidad vascular, menor reserva hepática y renal, polifarmacia	Shaydakov ME, Tuma F. Operative Risk. [Updated 2023 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532240/
	Peso corporal	Obesidad (dificultad técnica), bajo peso (efecto aumentado de anticoagulantes)	Zhou X, Liu Y, Zhang Y. Impact of obesity and low body weight on anticoagulation control. Obes Surg. 2024;34:215-22
	Estado nutricional	Malnutrición, hipoalbuminemia, deficiencia de vitaminas (K, C)	Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, et al. Patient blood management. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2025;39:1-10
	Estado vascular	Hipertensión, várices, fragilidad capilar	Boschitz E, Doležal M, Rakovec S. Perioperative risk associated with vascular fragility. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2024;57:552-60
Dependientes del procedimiento	Tipo de cirugía	Cirugías mayores o muy vascularizadas (neurológicas, cardíacas, hepáticas), cirugías prolongadas o de urgencia	Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2023;27:20
	Preparación preoperatoria insuficiente	No suspensión de anticoagulantes, no corrección de coagulopatías	Douketis JD, Spyropoulos AC, Anderson JM, Arnold DM, Bates SM, Blostein M, Carrier M, et al. The Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE) Study for Patients on a Direct Oral Anticoagulant Who Need an Elective Surgery or Procedure: Design and Rationale. Thromb Haemost. 2017 Dec; 117 (12):2415-2424.
	Dificultad técnica del procedimiento	Anatomía compleja, manipulación extensa de tejidos	Springer JE, Wooldridge J, Huddleston P. Technical difficulty as a factor for surgical blood loss. Surg Today. 2024;54:318-26
Dependientes del equipo quirúrgico	Experiencia del cirujano	Menor experiencia técnica, mayor riesgo de errores hemostáticos	López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT. Surgeon experience and outcomes. Lancet. 2024;403:100-8
	Recursos disponibles	Falta de dispositivos, personal o apoyo multidisciplinario	World Health Organization. Surgical care systems strengthening: developing national surgical, obstetric and anaesthesia plans. Geneva: WHO; 2024.

CID: coagulación intravascular diseminada.

Tabla 2. Clasificación de las cirugías en función del riesgo hemorrágico del procedimiento

Riesgo	Tipo de cirugía	Ejemplos	Referencia
Muy bajo o mínimo	Procedimientos de corta duración, uso superficial o sin vasculatura significativa	Extracciones dentales simples, biopsias de piel, cataratas, endoscopias menores sin biopsia	Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. JAMA Intern Med. 2024;184:47-56
Bajo a moderado	Cirugías menores o de complejidad media, uso de anestesia general	Hernioplastias, colecistectomía laparoscópica, implante de marcapasos	Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2024 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol. 2024;83:899-951
Alto	Intervenciones con moderado a significativo riesgo vascular o duración prolongada	Colecistectomía abierta, resección colorrectal, prótesis articulares, urología/ginecología mayor	Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH. Perioperative management of anticoagulant therapy: an evidence-based approach. Chest. 2022;161:1501-17
Muy alto	Cirugías invasivas con alto potencial de sangrado y repercusión hemodinámica	Cirugía cardiovascular, trasplantes, neurocirugía, cirugía vascular mayor, toracotomías	UCLA Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine. Surgical risk stratification. UCLA Health. 2024. Disponible en: https://www.uclahealth.org/departments/anes/referring-providers/risk-stratification

optimizarse, dar las pautas de tratamiento hemostático y monitorizarlo, y adoptar posibles medidas de tromboprofilaxis, prevención de infecciones y manejo de la anemia.

Manejo perioperatorio de la anemia

En el contexto de la gestión de la sangre del paciente, la optimización de los niveles de hemoglobina (Hb) es básica. Antes de una cirugía electiva, se recomienda evaluar a todos los pacientes, excepto aquellos sometidos a procedimientos menores, como cataratas, mediante hemograma completo y ferritina sérica⁴. Si la Hb es normal (≥ 13 g/dl), se procede con la preparación quirúrgica habitual. Si se detecta anemia, se derivará al paciente a hematología o medicina interna para una evaluación más específica.

En casos de anemia ferropénica (ferritina < 30 ng/ml o ferritina 30-100 ng/ml con saturación de transferrina $< 20\%$), debería ser tratada con hierro por vía oral, si bien se opta por hierro intravenoso si el tiempo hasta la cirugía es de 2-4 semanas. Esta recomendación ha demostrado reducir significativamente la necesidad de transfusiones. Si la causa de la anemia es otra, como déficit de vitamina B12 o enfermedad crónica, se iniciará tratamiento dirigido. Antes de la cirugía, se reevaluará la Hb, y si no se ha alcanzado un valor ≥ 13 g/dl se debe considerar ajustar el tratamiento y posponer la intervención si es posible.

En cirugías urgentes, si la Hb es < 13 g/dl se valorará transfusión de hematíes o hierro intravenoso con eritropoyetina, evaluando los riesgos y los beneficios individualmente⁴. En el posoperatorio se recomienda:

- Si Hb < 8 g/dl o síntomas: transfusión⁵.
- Si Hb 8-10 g/dl con comorbilidad cardiovascular o síntomas: considerar eritropoyetina y hierro intravenoso^{4,5}.
- Reevaluación cada 24-48 horas

El uso de eritropoyetina puede ser útil en la anemia inflamatoria o crónica, siempre junto con hierro intravenoso, preferiblemente iniciados 2-4 semanas antes de la cirugía. Las dosis recomendadas de epo-alfa son 30.000-40.000 UI por semana. Su uso en cirugía cardíaca y ortopédica mayor requiere una evaluación cuidadosa del riesgo tromboembólico⁴.

Pautas de tratamiento hemostático

Las recomendaciones generales en el conjunto de los pacientes con coagulopatías adquiridas inmunitarias son las siguientes^{6,7}:

- El tratamiento debe realizarse en un centro con experiencia en pacientes con hemofilia.
- En caso de HA el paciente siempre debe recibir tratamiento hemostático profiláctico previo a la cirugía, independientemente de los niveles de factor VIII residual y del título de inhibidor.

- Evitar cualquier procedimiento invasivo que no sea estrictamente necesario, y en caso de necesidad, realizarlo bajo cobertura hemostática.
- Una punción venosa, la colocación de una vía o la toma de la presión arterial pueden ser causa de una hemorragia grave, por lo que deben restringirse lo máximo posible.
- Las inyecciones intramusculares están contraindicadas.
- La colocación de una vía central, una punción lumbar o una punción arterial solo deben realizarse bajo cobertura con un agente hemostático.
- Ante un sangrado menor que no precise tratamiento hemostático sistémico, se deben aplicar medidas hemostáticas locales.
- Se deberá suspender cualquier tratamiento que pueda exacerbar la diátesis hemorrágica (antiagregantes, anticoagulantes, antiinflamatorios).
- Los esteroides pueden ser una buena solución analgésica/antiinflamatoria usados de manera recortada durante no más de 5 días.

Hemofilia adquirida

La HA tipo A (HAA) es una coagulopatía poco frecuente, causada por autoanticuerpos frente a cualquiera de los factores de la coagulación, siendo la más frecuente la secundaria a inhibidores del factor VIII. La gestión hemostática en el contexto quirúrgico representa un reto considerable y requiere una planificación cuidadosa y el uso de terapias especializadas. El tratamiento hemostático se basa en lograr unos niveles de factor VIII funcionales suficientes o en restaurar la coagulación mediante agentes de baipás. La respuesta al tratamiento debe ser evaluada periódicamente para replantear la estrategia hemostática en caso de no respuesta adecuada. En la [tabla 3](#) se describe escala de valoración. La elección depende del tipo de cirugía, del título del inhibidor y de los tratamientos disponibles:

- Susoctocog alfa (rpFVIII): preferido si no existe inhibidor cruzado significativo. Permite una dosificación guiada por los niveles de factor VIII⁸
- Eptacog alfa (rFVIIa): agente de baipás útil cuando el rpFVIII no es viable^{9,10}.
- Concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa): también es eficaz como agente de baipás, pero debe evitarse si el paciente está en tratamiento con emicizumab^{9,10}.
- Emicizumab: anticuerpo biespecífico que sustituye funcionalmente al factor VIII. No es útil para el

tratamiento agudo, pero puede mantenerse durante la cirugía como profilaxis^{11,12}.

En la [tabla 4](#) se describen las dosis, las recomendaciones de monitorización de cada agente y la duración del tratamiento. En cuanto a la propuesta de suspensión en ausencia de sangrado clínico y con buena evolución quirúrgica, se recomienda reducir progresivamente la frecuencia de administración antes de suspender por completo el tratamiento; por ejemplo, pasando de una pauta cada 3 horas a cada 6-8 horas en un periodo de 24-48 horas. Esta suspensión escalonada permite vigilar la aparición de sangrados diferidos, en especial en pacientes de edad avanzada o con factores de riesgo locales^{9,10}.

En sujetos con respuesta inadecuada en el contexto de cirugías mayores o sangrados graves no controlados, el uso combinado secuencial de rFVIIa y CCPa puede considerarse en pacientes con HA con inhibidores. El uso combinado no implica la administración simultánea, que está contraindicada por el riesgo trombótico, sino que debe realizarse de forma alternante, con los intervalos de tiempo adecuados dejando 6 horas entre dosis ([Tabla 5](#)). El ajuste de las dosis debe basarse en la evolución clínica, el tipo de procedimiento quirúrgico, la tolerabilidad y los antecedentes trombóticos. No existen pruebas específicas para monitorizar la eficacia directa de los agentes baipás. Se recomienda la evaluación clínica frecuente del sitio quirúrgico, los drenajes, la Hb y los parámetros indirectos de sangrado ([Tabla 3](#))^{10,12}.

Para el emicizumab no hay indicación para el control de hemorragias agudas, pero se podría mantener durante los procedimientos quirúrgicos con el fin de proporcionar estabilidad hemostática basal. En los pacientes bajo tratamiento con emicizumab^{13,14}:

- No debe suspenderse durante la cirugía.
- Si se requiere FVIII: C, deben utilizarse ensayos cromogénicos con reactivos bovinos, ya que los reactivos humanos pueden interferir y sobrestimar los niveles de factor VIII.
- El perfil de hemostasia se acerca más a la normalidad en los sujetos tratados con emicizumab y rFVIIa a dosis de 10-15 µg/kg que con rFVIIa a dosis de 90 µg/kg¹⁵.
- Se debe evitar el uso de CCPa por el riesgo de microangiopatía trombótica. No obstante, puede considerarse en casos excepcionales:
 - Cuando hay fracaso del tratamiento con rFVIIa.
 - Si no hay acceso a rpFVIII y el sangrado es clínicamente significativo.

Tabla 3. Calificación del sangrado y respuesta al tratamiento hemostático²

Calificación	Descripción
Excelente	Pérdida de sangre intraoperatoria y posoperatoria similar (dentro del 10%) a la de un paciente no hemofílico No se requieren dosis adicionales (no planificadas) de factor VIII, factor IX ni agentes de baipás Las transfusiones de componentes sanguíneos requeridas son similares a las de un paciente no hemofílico
Buena	Pérdida de sangre intraoperatoria o posoperatoria ligeramente aumentada (10-25%) respecto a la esperada en un paciente no hemofílico, pero clínicamente insignificante según el cirujano o el anestesiista No se requieren dosis adicionales (no planificadas) de factor VIII, factor IX ni agentes de baipás Las transfusiones de componentes sanguíneos requeridas son similares a las de un paciente no hemofílico
Regular	Pérdida de sangre intraoperatoria o posoperatoria aumentada (25-50%) respecto a la esperada, y se necesita tratamiento adicional Se requiere dosis adicional (no planificada) de factor VIII, factor IX o agentes de baipás, o aumento de componentes sanguíneos (hasta el doble) del requerimiento de transfusión previsto
Pobre o nula	Pérdida de sangre intraoperatoria o postoperatoria significativamente aumentada (> 50%) respecto a la esperada, requiere intervención y no se explica por otra causa médica o quirúrgica distinta de la hemofilia Hipotensión inesperada o traslado inesperado a la unidad de cuidados intensivos por sangrado, o aumento sustancial de transfusiones (> 2 veces lo esperado)

Tabla 4. Productos hemostáticos y consideraciones en cirugía para pacientes con hemofilia adquirida¹¹

Producto	Tipo de cirugía	Dosis recomendada	Duración recomendada del tratamiento	Consideraciones clínicas
rpFVIII	Menor: 200 U/kg Mayor: 200 U/kg	Prequirúrgica: 1-2 h antes Posquirúrgica: mantener factor VIII > 50% (menor) o > 80% (mayor)	Menor: 1-3 días Mayor: 5-7 días	Requiere cribado previo de inhibidores antifactor VIII porcino Permite ajuste según las concentraciones plasmáticas Evitar factor VIII > 200%
rFVIIa	Menor o mayor	90 µg/kg por vía intravenosa cada 2-3 h	Menor: 1-3 días Mayor: 5-7 días	Compatible con emicizumab Ajustar la frecuencia progresivamente según la evolución clínica y el sangrado
CCPa	Menor o mayor	50-100 U/kg cada 8-12 h (máx. 200 U/kg al día)	Menor: 1-3 días Mayor: 5-7 días	Contraindicado con emicizumab, salvo casos excepcionales (fracaso de rFVIIa); si se usa, máx. 50 U/kg/dosis, con intervalos ≥ 8-12 h y vigilancia
Emicizumab	Menor o mayor	Continuar dosis habitual profiláctica	Indefinida (profilaxis mantenida)	No suspender No usar como único agente hemostático Para cuantificar el factor VIII utilizar ensayos cromogénicos con reactivos bovinos

- Bajo estricta monitorización, con dosis ≤ 50 U/kg por administración, espaciadas al menos 8-12 horas, sin superar 100 U/kg en 24 horas.

El ácido tranexámico es un eficaz complemento de la terapia hemostática en estos pacientes, especialmente útil en cirugía mucosa y procedimientos dentales, ginecológicos o genitourinarios. Suele administrarse a dosis de 10 a 15 mg/kg cada 8 horas por vía intravenosa, o bien 1 g cada 8 horas por vía oral, con una duración de 3 a 5 días en cirugía menor y de

hasta 7 a 10 días en cirugía mayor. Es seguro en combinación con rFVIIa, pero debe evitarse si el paciente está recibiendo CCPa, ya que la asociación de ambos puede incrementar el riesgo de trombosis o de microangiopatía trombótica, en especial si se utilizan en dosis elevadas o en infusión continua. La retirada del antifibrinolítico debe estar guiada por criterios clínicos, supervisión especializada y una comunicación estrecha entre hematología, anestesiología y cirugía⁹⁻¹².

Tabla 5. Sugerencia de tratamiento combinado en caso de sangrado quirúrgico no controlado en pacientes con hemofilia adquirida¹⁴

Fase	Producto	Dosis Recomendada	Comentarios
Inicio	rFVIIa*	90 µg/kg por vía intravenosa cada 2-3 h	Inicio habitual del esquema en cirugía con inhibidor
Cambio a CCPa	CCPa*	50-100 U/kg por vía intravenosa cada 8-12 h	Transición a CCPa si se requiere mayor intensidad o duración
Alternancia	rFVIIa/CCPa	Alternar cada 6-8 h (mín. 6 h entre agentes)	Administración secuencial, nunca simultánea; evitar acumulación

*Se puede empezar con rFVIIa y cambiar a CCPa, o viceversa.

Enfermedad de Von Willebrand adquirida

La EvWA representa un desafío hemostático relevante en pacientes sometidos a cirugía, especialmente en aquellos con comorbilidad como valvulopatías cardíacas, enfermedades linfoproliferativas o gammopatías monoclonales.

El primer paso ante la sospecha o el diagnóstico confirmado de EvWA es una evaluación preoperatoria exhaustiva, que incluya una anamnesis detallada, con especial atención a sangrados previos, así como un estudio de laboratorio completo, con niveles de antígeno del factor Von Willebrand (vWF:Ag), actividad del factor Von Willebrand (vWF:RCo, vWF:GPIIb o vWF:CB), factor VIII (FVIII:C) y análisis de multímeros del factor Von Willebrand. Un índice $vWF:Act/vWF:Ag \leq 0,7$ sugiere un defecto cualitativo, común en esta enfermedad. La detección de anticuerpos contra el factor Von Willebrand también debe considerarse, en particular en pacientes con gammopatías monoclonales de significado incierto, en los que los autoanticuerpos no neutralizantes pueden acelerar la depuración del factor Von Willebrand y comprometer su eficacia hemostática^{16,17}.

En los pacientes con EvWA se ha descrito el éxito del uso de rFVIIa y, más recientemente, el uso fuera de indicación de emicizumab. Este ha demostrado eficacia en casos de EvWA y en pacientes con tipo 3 de la enfermedad con inhibidores antifactor Von Willebrand, logrando el control del sangrado y permitiendo incluso la profilaxis quirúrgica. La pauta consiste en una dosis de carga de 3 mg/kg semanal por 4 semanas, seguida de mantenimiento (1,5 mg/kg semanal o 3 mg/kg quincenal)^{18,19}. En la EvWA secundaria a cardiopatías (p. ej., estenosis aórtica, dispositivo de soporte), puede haber una pérdida selectiva de multímeros de alto peso molecular y, aunque los niveles de vWF:Ag y factor VIII sean normales, la función del factor Von Willebrand está alterada, por lo que se recomienda usar concentrados ricos en multímeros grandes, siendo más recomendables los

recombinantes por carecer de factor VIII (sin precio de reembolso en nuestro medio). En los pacientes con gammapatía monoclonal asociada se ha descrito que la administración de inmunoglobulina intravenosa a dosis altas (1-2 g/kg en 1-2 días) puede revertir transitoriamente el defecto del factor Von Willebrand, probablemente al bloquear la unión del anticuerpo patológico. Esta estrategia puede ser útil en cirugías electivas, con o sin concentrados de factor Von Willebrand según los niveles obtenidos¹⁹. Finalmente, en algunos pacientes, administrar concentrados de factor Von Willebrand a dosis más altas (35-60 UI/kg cada 8-12 h) puede resolver la situación. En caso de usar concentrados de factor Von Willebrand, los niveles recomendados se describen en la [tabla 6](#). Se recomienda la monitorización con vWF:RCo o vWF:GPIIb, vWF:Ag y FVIII:C antes de la cirugía, para ajustar la dosis, y cada 12-24 horas en el posoperatorio de cirugía mayor²⁰.

De manera complementaria, los antifibrinolíticos como el ácido tranexámico son de utilidad, especialmente en procedimientos que afectan a las mucosas. Se recomienda administrar 10-15 mg/kg cada 8 horas por vía intravenosa u oral. Deben evitarse en pacientes con hematuria macroscópica debido al riesgo de obstrucción ureteral por coágulos¹⁸.

Durante el posoperatorio es fundamental monitorizar los niveles de factor Von Willebrand y de factor VIII, así como la evolución clínica del sangrado. En cirugías mayores se recomienda seguimiento cada 12-24 horas hasta la estabilidad hemostática. Debe evitarse que el factor VIII supere el 150% para disminuir el riesgo trombótico, en particular en pacientes con factores de riesgo cardiovascular asociados.

Otros déficits de factores

Las recomendaciones hemostáticas para cirugías en sujetos con inhibidores frente a otros factores de la

Tabla 6. Niveles de factor Von Willebrand recomendados según el tipo de cirugía²¹

Tipo de procedimiento	Nivel prequirúrgico objetivo de vWF: RCo/FVIII: C	Duración del mantenimiento posoperatorio
Cirugía menor (biopsias, extracciones dentales, endoscopias sin resección)	≥ 30-50% (0,30-0,50 UI/ml)	1-2 días
Cirugía moderada (colecistectomía laparoscópica, artroscopia, endoscopia con resección)	≥ 50-70% (0,50-0,70 UI/ml)	3-5 días
Cirugía mayor (cirugía ortopédica, abdominal mayor, cardíaca)	≥ 80-100% (0,80-1,0 UI/ml)	Mantener > 50% por 7-14 días según procedimiento y recuperación

coagulación diferentes del factor VIII y del factor Von Willebrand son difíciles de establecer, dada la ausencia de registros y ensayos clínicos. Basándose en la experiencia, las recomendaciones serían similares a las descritas para la HAA, usando agentes baipás. Otras posibles opciones son:

- En caso de inhibidores frente al factor V se ha descrito el uso de transfusiones de plaquetas cada 8-24 horas, según la evolución clínica²¹. Yanagiya et al.²² demostraron, en caso de sangrado anormal, la eficacia de un recambio plasmático estándar diario, 3-5 sesiones, para reducir el título de anticuerpos como medida hemostática.
- En caso de inhibidores frente al factor VII, parece razonable utilizar CCPa, pero se han descrito casos de respuesta a rFVIIa a dosis de 120-270 µg/kg en pacientes con déficit congénito de factor VII con inhibidor²³.
- En caso de inhibidores frente al factor XIII, la recomendación es usar dosis de factor XIII con monitorización para alcanzar unos niveles hemostáticos, considerando comenzar con una dosis estándar de 35 UI/kg y monitorizar clínicamente y con determinación de los niveles a diario para ajustar la frecuencia²⁴.

Papel de la tromboelastometría rotacional (ROTEM)

En el contexto quirúrgico, la ROTEM permite una monitorización más ajustada del estado hemostático y puede contribuir a la toma de decisiones sobre la pauta y la eficacia de los tratamientos utilizados, así como en la identificación de estados de hipo- o hipercoagulación^{25,26}. No obstante, su estandarización para el ajuste del uso de agentes baipás en sujetos con coagulopatías no está plenamente establecido, y además el paciente es su propio control, con lo que se necesitan

muestras basales, tras el tratamiento y durante el procedimiento para el ajuste de dosis.

CCPa y ROTEM

Su acción hemostática global puede reflejarse de manera significativa en los parámetros de ROTEM. Tras su administración, se ha descrito una disminución del tiempo de coagulación, así como un aumento del ángulo alfa y de la firmeza máxima del coágulo, especialmente en el perfil EXTEM. Estos cambios indican una mejora en la capacidad del coágulo para formarse y estabilizarse. Incluso se ha propuesto su uso para guiar la frecuencia de administración y evaluar el momento adecuado para reducir o suspender el tratamiento.

rFVIIa en ROTEM

Su efecto sobre la ROTEM es más sutil que el del CCPa, pero puede reflejarse como una ligera reducción del tiempo de coagulación y un modesto incremento del ángulo alfa y de la firmeza máxima del coágulo, aunque con una variabilidad interindividual considerable. Esto puede deberse a la dependencia del test de la concentración plaquetaria y del fibrinógeno plasmático, factores que también condicionan la eficacia de este agente.

Emicizumab en ROTEM

ROTEM se posiciona como una herramienta alternativa útil, en particular el perfil NATEM (no activado), que permite valorar el equilibrio hemostático basal alcanzado con emicizumab. Su interpretación debe hacerse con precaución, en especial en contextos de hipocoagulabilidad grave, en los que la variabilidad de los resultados puede aumentar^{27,28}.

ROTEM y enfermedad de Von Willebrand

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con enfermedad de Von Willebrand, sobre todo de los tipos 2 y 3, y en formas adquiridas, pueden presentar alteraciones visibles en los perfiles ROTEM²⁹. Los hallazgos más frecuentes son prolongación del tiempo de coagulación, disminución del ángulo alfa, que refleja una menor rapidez en la formación del coágulo, y reducción de la firmeza máxima del coágulo³⁰. Si bien no sustituye a la dosificación de los niveles antigénicos y funcionales, puede ser una herramienta de utilidad en la monitorización de la hemostasia quirúrgica. Tras la administración de concentrados de factor Von Willebrand y de factor VIII, ROTEM puede mostrar mejorías significativas en estos parámetros, lo que sugiere que es una herramienta útil para monitorizar la eficacia del tratamiento³¹.

Pautas de tromboprofilaxis

En este tipo de pacientes, una indicación clara es la tromboprofilaxis mecánica^{2,17}. En la HAA podría utilizarse profilaxis tromboembólica primaria o secundaria si los niveles de factor VIII son > 50% y no hay sangrado que lo contraindique. Esto podría ser extrapolable a otros déficits, pero no ha sido analizado. En el caso de la EvWA, tampoco existen recomendaciones claras al respecto. Si se usa concentrado que contiene factor VIII, hay que vigilar que este no supere el 150% para evitar trombosis.

Conclusiones

El manejo perioperatorio de los pacientes con coagulopatías adquiridas inmunitarias, como la HA y la EvWA, requiere una evaluación individualizada y un abordaje multidisciplinario. Es fundamental realizar una planificación anticipada que incluya la corrección de la anemia, la optimización hemostática y una monitorización estrecha durante todo el proceso quirúrgico. La elección del tratamiento dependerá del tipo de coagulopatía, de la presencia de inhibidores y de la disponibilidad de agentes hemostáticos. Herramientas como ROTEM pueden ser útiles en la monitorización. Finalmente, debe considerarse el equilibrio entre los riesgos hemorrágico y trombótico al aplicar medidas de tromboprofilaxis.

Referencias

1. Kehlet H, Memtsoudis SG. Perioperative care guidelines: conflicts and controversies. *Br J Surg.* 2020;107:1243-4.

2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(Suppl 6):1-158.
3. Instituto Nacional de Estadística. Estadística continua de población (Consultado el 01-07-2025.) Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/ECP2T25.htm>
4. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Krauspe R, et al. International consensus conference on patient blood management in surgery. *Ann Surg.* 2023;277:635-44.
5. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA.* 2016;316:2025-35.
6. Collins PW, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, et al.; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol.* 2013;162:758-73.
7. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020;105:1791-801.
8. Pfrepper C, Kempton CL, Mahlangu J, Gerber B, Novak D, Zhou L, et al. Recombinant porcine factor VIII in patients with congenital haemophilia A with inhibitors undergoing surgery: phase 3, single-arm, open-label study. *Haemophilia.* 2024;30:395-403.
9. Mingot-Castellano ME, Rodríguez-Martorell FJ, Núñez-Vázquez RJ, Marco P. Acquired haemophilia A: a review of what we know. *J Blood Med.* 2022;13:691-710.
10. Mingot-Castellano ME, Álvarez-Román MT, López-Fernández MF, Altisent-Roca C, Canaro-Hirnyk MI, Jiménez-Yuste V, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors. *Eur J Haematol.* 2016;96:461-74.
11. Jiménez-Yuste V, Rodríguez-Merchán EC, Matsushita T, Holme PA. Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitors undergoing surgery. *Haemophilia.* 2021;27:519-30.
12. O'Mahony B, Key NS, Makris M, Srivastava A. Practical guidance on the use of bypassing agents in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *J Thromb Thrombolysis.* 2024;57:77-84.
13. Ellsworth P, Srivastava A, Ma AD, Vides de Andrade M, Mahlangu J. Acquired haemophilia A: a narrative review and management approach in the emicizumab era. *J Thromb Haemost.* 2024;22:1423-32.
14. Ding B, Song X, Liu L, Niu X, Li M, Zhang Y, et al. Sequential combined bypassing therapy in haemophilia patients with high titer inhibitors: surgical experience. *Ann Hematol.* 2025;104:1949-60.
15. Osuna M, Nakajima Y, Ogiwara K, Nogami K. Changes in coagulation potential over time after administration of recombinant activated factor VII in an emicizumab-treated hemophilia A patient with inhibitors. *Int J Hematol.* 2024;120:639-44.
16. Miele C, D'Auria F, Manfredi L, Conca P, Cimino E, Mormile R, et al. Pharmacokinetic studies assessing the efficiency of FVIII/VWF concentrates and intravenous human immunoglobulin revealed the etiopathogenesis of acquired von Willebrand disease in patient with MGUS. *Haemophilia.* 2025;31:340-2.
17. Stone ME, Mazzeffi M, Derham J, Korshin A. Current management of von Willebrand disease and von Willebrand syndrome. *Curr Opin Anesthesiol.* 2014;27:353-8.
18. Thomas VM, Abou-Ismaïl MY, Lim MY. Off-label use of emicizumab in persons with acquired haemophilia A and von Willebrand disease: a scoping review of the literature. *Haemophilia.* 2022;28:4-17.
19. Giuffrida AC, Siboni SM, Baronciani L, Poli G, Gandini G, Peyvandi F. Emicizumab in type 3 von Willebrand disease: report of a case with an alloantibody and literature review. *Semin Thromb Hemost.* 2025;51:73-80.
20. Desprez D, Pierre L, Hittinger X, Babuty A, Sattler L, Ternisien C, et al. Efficacy and safety of a recombinant von Willebrand factor treatment in acquired von Willebrand syndrome in case of bleeding and surgical procedures. *Haemophilia.* 2024;30:1341-7.
21. Togitani K, Yamamoto M, Tanaka S, Aono R, Uemura Y. Successful hemostasis with platelet transfusion and tranexamic acid, and inhibitor elimination with cyclosporine, in steroid-resistant acquired coagulation factor V deficiency caused by antibiotic readministration. *Case Rep Hematol.* 2025;2025:1402790.
22. Yanagiya R, Kanouchi K, Toubai T, Yamada A, Aizawa K, et al. Plasma exchange as an initial treatment for severe bleeding induced by acquired factor V deficiency: a case report and mini literature review. *Acta Haematol.* 2021;144:82-7.
23. Ramezanpour N, Zaker F, Biswas A, Dorgalaleh A. Inhibitor in congenital factor VII deficiency; a rare but serious therapeutic challenge — a systematic literature review. *J Clin Med.* 2021;10:211.

24. Duranteau O, Tatar G, Demulder A, Tuna T. Acquired factor XIII deficiency: a scoping review. *Eur J Anaesthesiol Intensive Care*. 2023;2:e0035.
25. Peyvandi F, Kenet G, Pekrul I, Pruthi RK, Ramge P, Spannagl M. Laboratory testing in hemophilia: impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1242-55.
26. Sunnersjö L, Lindström H, Schött U, Törnquist N, Kander T. The precision of ROTEM EXTEM is decreased in hypocoagulable blood: a prospective observational study. *Thromb J*. 2023;21:23.
27. Yada K, Nogami K, Ogiwara K, Shida Y, Furukawa S, Yaoi H, et al. Global coagulation function assessed by rotational thromboelastometry predicts coagulation-steady state in individual hemophilia A patients receiving emicizumab prophylaxis. *Int J Hematol*. 2019;110:419-30.
28. Osuna M, Nakajima Y, Ogiwara K, Nogami K. Changes in coagulation potential over time after administration of recombinant activated factor VII in an emicizumab-treated hemophilia A patient with inhibitors. *Int J Hematol*. 2024;120:639-44.
29. Topf HG, Strasser ER, Breuer G, Rascher W, Rauh M, Fahlbusch FB. Closing the gap — detection of clinically relevant von Willebrand disease in emergency settings through an improved algorithm based on rotational thromboelastometry. *BMC Anesthesiol*. 2019;19:10.
30. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost*. 2007;5:289-95.
31. McDaniel M, Gratz J, Ragni MV. Utility of thromboelastography in monitoring von Willebrand factor concentrate replacement therapy during orthopedic surgery in a patient with type 2B von Willebrand disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24:947-50.

VIEJAS Y NUEVAS HERRAMIENTAS, Y APROXIMACIONES DIAGNÓSTICAS EN EL LABORATORIO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Fenotipificación y genotipificación de los trastornos plaquetarios congénitos

Ana Marín-Quílez

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Pascual Parrilla, CIBERER-U765, Murcia, España

Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades raras causadas por alteraciones moleculares en unos 75 genes esenciales para la formación o la función de las plaquetas. Se distinguen dos grandes grupos: a) las trombocitopenias hereditarias, causadas por defectos genéticos en la megacariopoyesis, la trombopoyesis o la liberación y el aclaramiento de plaquetas, y b) las trombocitopatías o trastornos hereditarios de la función plaquetaria, causados por defectos en genes que codifican receptores plaquetarios, proteínas de señalización, granulares u otras proteínas esenciales para la función de las plaquetas¹. La prevalencia exacta de los TPC es desconocida porque, sobre todo los TPC más moderados, son enfermedades infradiagnosticadas. Se ha estimado que, en su conjunto, las trombocitopenias hereditarias pueden afectar a 1 de cada 30.000 individuos, y los trastornos hereditarios de la función plaquetaria moderados pueden darse hasta en 1 de cada 1000 sujetos. Se estima que cada año se realizan en el mundo unos 5600 nuevos diagnósticos de TPC².

En España, con el objetivo de facilitar el diagnóstico especializado de estas enfermedades, incluyendo su diagnóstico genético, se puso en marcha en el año 2008 un proyecto multicéntrico denominado «Caracterización funcional y molecular de pacientes con TPC». Este proyecto fue el embrión del actual Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC), coordinado por el Dr. José Rivera Pozo y el Dr. José María Bastida, bajo el amparo científico del Grupo de Trabajo

de Patología Hemorrágica de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) (<https://seth.es/investigacion/geapc-2025/>). En el marco de este proyecto hemos reclutado y estudiado hasta ahora más de 600 enfermos con TPC de unas 400 familias distintas, lo que supone la mayor serie de TPC jamás obtenida en España y una de las más largas del mundo.

El aumento del riesgo de sangrado es la característica común de los TPC, si bien depende mucho del grado de trombocitopenia y de la asociación o no de una disfunción plaquetaria significativa. Las complicaciones hemorrágicas son muy variables entre individuos, incluso para el mismo tipo de TPC, desde ausentes o casi insignificantes hasta sangrados recurrentes y graves que pueden poner en peligro la vida del enfermo. Muchos tipos de TPC son cuadros sindrómicos que presentan alteraciones y deficiencias en distintos órganos y tejidos (sordera, alteraciones musculoesqueléticas, enfermedad renal, enfermedad cardíaca, etc.), que sobrepasan en relevancia clínica al sangrado³. Además, en trombocitopenias hereditarias debidas a mutaciones en factores transcripcionales como *RUNX1*, *ETV6*, o proteínas reguladoras como *ANKRD26*, el mayor riesgo de los enfermos es el desarrollo precoz de neoplasias hematológicas (10-40% antes de los 50 años de edad)⁴.

Dado que en la mayoría de los TPC la alteración subyacente condiciona el pronóstico de la enfermedad, hoy en día no hay ninguna duda de la importancia del diagnóstico preciso, también genético, lo antes posible

Correspondencia:

Ana Marín-Quílez
E-mail: ana.marin.94@gmail.com

Fecha de recepción: 06-07-2025

Fecha de aceptación: 06-08-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000064

Disponible en línea: 01-10-2025

Hemost Trombos. 2025;2(Supl 2):14-16

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/>).

en la vida de los pacientes, de cara a su manejo clínico adecuado e individualizado (medicina personalizada). Sin embargo, el diagnóstico preciso de los pacientes con TPC sigue siendo un reto debido a su gran heterogeneidad clínica, de laboratorio y molecular, la falta de centros de referencia o especializados, la escasa especificidad de los actuales ensayos de función plaquetaria, y el desconocimiento de, probablemente, muchos genes y proteínas con un papel relevante en la biología de las plaquetas, cuya alteración puede causar TPC conocidos u otros nuevos^{5,6}.

La batería de pruebas de laboratorio para evaluar la función plaquetaria aún es limitada en número y valor diagnóstico. El método de referencia sigue siendo la agregación plaquetaria, que es un método laborioso, con necesidad de grandes cantidades de sangre y que requiere considerable experiencia en su realización y su interpretación. La citometría de flujo, muy extendida en el diagnóstico de muchas enfermedades hematológicas, aunque menos en los TPC, requiere mucha menos muestra, pero sigue siendo compleja, influenciada por muchas variables pre- y posanalíticas, y también requiere alta experiencia para su interpretación⁷. Además, la citometría de flujo, como otros métodos bioquímicos o la microscopía especializada, no suele estar disponible en hospitales de segundo nivel donde llegarán en primera instancia la mayoría de los enfermos con posible TPC. Son escasos los equipos compactos y semiautomáticos de uso en el sitio de atención (POC, *point-of-care*) para cribado de enfermos con diátesis hemorrágica y sospecha de alteraciones en la hemostasia primaria. El analizador de función plaquetaria PFA-100 es el de uso más extendido, pero se ha reportado una escasa sensibilidad para TPC moderados y una pobre o nula especificidad diagnóstica⁸. Por ello, es muy deseable el desarrollo de nuevos POC y la evaluación de su posible utilidad en el cribado de pacientes con TPC. Uno de los POC recientemente desarrollados es el *Total Trombus Analyzer System* (T-TAS) (Zacros, Fugimori Kogyo, Japón). El T-TAS es un equipo dotado de una cámara de flujo que emplea un microchip desechable con múltiples canales de microfluidos que contienen activadores fisiológicos de la hemostasia (colágeno o factor tisular), simulando un vaso sanguíneo lesionado. En el ensayo T-TAS, la muestra de sangre total dispensada en la campana de muestra penetra a presión en los canales del chip. Al entrar en contacto la sangre con los activadores, se inducen la adhesión/activación plaquetaria o la coagulación, formándose un trombo que ofrece una resistencia a la presión variable con el tiempo, en función de

su tamaño y consistencia. El equipo mide el tiempo hasta el inicio de la formación del trombo y el área bajo la curva de presión frente al tiempo. El equipo dispone de tres tipos de chip, PL, AR y HD, para evaluar, respectivamente, la hemostasia primaria dependiente de la agregación plaquetaria, o conjuntamente la hemostasia primaria y secundaria en presencia de cifras normales de plaquetas (chip AR) o cuando hay trombocitopenia (chip HD)⁹. La experiencia en el uso de este nuevo POC en los TPC es aún muy limitada, pero un estudio multicéntrico realizado en España ha podido evaluar su utilidad como método de cribado, frente a la agregación o la citometría de flujo, en una serie de 100 pacientes con TPC (artículo en preparación).

Como ya hemos mencionado, el diagnóstico definitivo de los TPC se alcanza con la identificación de la alteración genética subyacente, una información crucial para el pronóstico de la enfermedad y el manejo personalizado del enfermo considerando la relación fenotipo-genotipo que se da en la mayoría de los TPC¹⁰. Hasta hace pocos años, casi la única herramienta disponible para el diagnóstico genético de los TPC era la secuenciación de genes candidatos por Sanger. Sin embargo, esta es inviable si el fenotipo del paciente no identifica el gen diana o son muchos los genes posibles. Por ello, aplicando solo Sanger, la eficacia de diagnóstico genético de TPC era inferior al 40%¹¹.

En el marco del proyecto multicéntrico nacional «Caracterización funcional y molecular de pacientes con TPC» del GEAPC fuimos pioneros en el uso de la secuenciación masiva de alto rendimiento (HTS, *high-throughput sequencing*) empleando un panel de genes para el diagnóstico de TPC. Con su uso, se aumentó hasta aproximadamente un 65% la eficacia del diagnóstico genético de estas enfermedades¹², pero a pesar de esta notable mejora diagnóstica respecto al uso solo de secuenciación Sanger, en un 35% no se ha identificado la patología molecular subyacente. Ello puede deberse a que las alteraciones moleculares se encuentran en genes no incluidos en el HTS-panel, o porque se trata de alteraciones estructurales complejas no detectables con las plataformas comunes de HTS, basadas en secuenciación de secuencias cortas. Por ello, en los últimos años el diagnóstico genético ha sufrido una gran revolución y cada vez es más frecuente el análisis del exoma completo o del genoma completo, así como las técnicas de secuenciación de secuencias largas (secuenciación de cuarta generación) como Nanoporo, que emplea material genético no manipulado y permite detectar variantes estructurales grandes y complejas¹³.

Por otra parte, el uso cada vez más extendido de la HTS en los laboratorios clínicos y de investigación básica ha mostrado que hasta el 50% de las alteraciones moleculares identificadas en los enfermos son variantes de significado desconocido, es decir, con implicación no demostrada en la patogénesis de la enfermedad. Considerando la trascendencia del diagnóstico genético en el pronóstico y en el manejo clínico de los enfermos, la información derivada de estos estudios suscita importantes consideraciones éticas¹⁴. Un diagnóstico genético incorrecto puede producir una preocupación innecesaria en los enfermos e incluso llegar a tener perores consecuencias en su manejo clínico que el hecho de carecer de diagnóstico. Para una adecuada valoración de la patogenicidad de las variantes genéticas se han establecido recomendaciones internacionalmente reconocidas, como las del American College of Medical Genetics and Genomics y la Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP)¹⁵. También se han creado dentro del Consorcio ClinGen paneles de expertos que están personalizando los criterios generales del ACMG/AMP para cada enfermedad y sus genes causantes¹⁶. Además, las variantes de significado desconocido no se deben utilizar para el asesoramiento o para tomar decisiones de manejo clínico de los enfermos, y se requiere demostrar primero su efecto deletéreo mediante estudios específicos en plaquetas o células progenitoras de los pacientes o en modelos celulares. Estos últimos ofrecen la ventaja de que no dependen de la obtención de grandes cantidades de sangre de los enfermos o incluso de médula ósea, lo cual no siempre es posible, sobre todo si se trata de niños¹⁴.

En conclusión, un diagnóstico precoz y preciso, mediante una evaluación clínica, funcional y molecular,

es esencial para el tratamiento y el manejo eficaz de los pacientes con TPC.

Referencias

1. Palma-Barqueros V, Revilla N, Sánchez A, Zamora Cánovas A, Rodríguez-Alén A, Marín-Quílez A, et al. Inherited platelet disorders: an updated overview. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1-31.
2. Oved JH, Lambert MP, Kowalska MA, Poncz M, Karczewski KJ. Population based frequency of naturally occurring loss-of-function variants in genes associated with platelet disorders. *J Thromb Haemost.* 2021;19:248-54.
3. Melazzini F, Zaninetti C, Balduini CL. Bleeding is not the main clinical issue in many patients with inherited thrombocytopaenias. *Haemophilia.* 2017;23:673-81.
4. Galera P, Dulau-Florea A, Calvo KR. Inherited thrombocytopenia and platelet disorders with germline predisposition to myeloid neoplasia. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(Suppl 1):131-41.
5. Noris P, Pecci A. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. *Hematology.* 2017;2017:385-99.
6. Pecci A, Balduini CL. Inherited thrombocytopenias: an updated guide for clinicians. *Blood Rev.* 2021;48:100784.
7. Lassila R. Platelet function tests in bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42:185-90.
8. Favalaro EJ. Clinical utility of the PFA-100. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34:709-33.
9. Sikora J, Karczmarzka-Wódzka A, Bugieda J, Sobczak P. The use of total thrombus formation analysis system as a tool to assess platelet function in bleeding and thrombosis risk — a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2021;22:8605.
10. Watson SP, Lowe GC, Lordkipanidzé M, Morgan NV. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl 1):351-63.
11. Sánchez-Guiu I, Antón AI, Padilla J, Velasco F, Lucia JF, Lozano M, et al. Functional and molecular characterization of inherited platelet disorders in the Iberian Peninsula: Results from a collaborative study. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;24:213.
12. Bastida JM, Lozano ML, Benito R, Janusz K, Palma-Barqueros V, Del Rey M, et al. Introducing high-throughput sequencing into mainstream genetic diagnosis practice in inherited platelet disorders. *Haematologica.* 2018;103:148-62.
13. Deamer D, Akeson M, Branton D. Three decades of nanopore sequencing. *Nat Biotechnol.* 2016;34:518-24.
14. Sánchez-Fuentes A, Pérez-Botero J, Bastida JM, Rivera J. Diagnosis of inherited platelet disorders: clinical evaluation and functional and molecular assays. *Biomolecules.* 2025;15:846.
15. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-24.
16. Preston CG, Wright MW, Madhav Rao R, Harrison SM, Goldstein JL, Luo X, et al. ClinGen Variant Curation Interface: a variant classification platform for the application of evidence criteria from ACMG/AMP guidelines. *Genome Med.* 2022;14:6.

Hemostasia de ayer y de hoy: del tubo de ensayo a la inteligencia artificial

José A. Páramo

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Introducción

La hemostasia es un proceso fisiológico altamente regulado que permite mantener el equilibrio entre la formación de coágulos para prevenir hemorragias y su disolución para evitar fenómenos trombóticos. La comprensión de la hemostasia ha evolucionado desde observaciones empíricas hasta modelos altamente sofisticados basados en biología molecular y herramientas computacionales. En la última década, el desarrollo de nuevas tecnologías ha cambiado drásticamente la forma en que evaluamos y manejamos los trastornos hemorrágicos y trombóticos. Desde pruebas rudimentarias en tubos de ensayo hasta la integración de la inteligencia artificial (IA) en el diagnóstico y el tratamiento, la hemostasia ha pasado por un proceso de transformación sin precedentes.

Mecanismo de coagulación: cascada enzimática plasmática versus modelo celular

En la década de 1960, dos grupos propusieron un modelo de coagulación que contempla una «cascada» enzimática compuesta por una serie de etapas secuenciales, en las que la activación de un factor de la coagulación plasmático activa al siguiente para favorecer la generación de la enzima activa trombina, que convierte una proteína soluble, el fibrinógeno, en una proteína insoluble, la fibrina, componente estructural del coágulo. Este esquema sigue siendo útil para explicar

las pruebas de laboratorio para monitorizar la hemostasia en el plasma, pero no tiene en cuenta el componente celular. Según la visión actual, la coagulación se produce en tres etapas interrelacionadas¹:

- Fase de iniciación: tiene lugar en las células productoras de factor tisular, como los fibroblastos y los monocitos, y conlleva la generación de los factores Xa y IXa, y de pequeñas cantidades de trombina, suficientes para iniciar el proceso.
- Fase de amplificación: se traslada a la superficie de las plaquetas, que son activadas por la trombina generada y acumulan factores y cofactores en su superficie, permitiendo el ensamblaje necesario para que tengan lugar las reacciones enzimáticas.
- Fase de propagación: las proteasas se combinan con los cofactores promoviendo la generación de grandes cantidades de trombina que favorece la formación de fibrina y su ulterior polimerización, para constituir un coágulo estable.

De las pruebas clásicas a los ensayos funcionales avanzados

Métodos convencionales en hemostasia

Inicialmente, la evaluación de la hemostasia se realizaba con pruebas empíricas, como el tiempo de hemorragia (Duke, Ivy), las cuales ofrecían información limitada y con alta variabilidad interobservador. Con el tiempo se fueron introduciendo pruebas de laboratorio más precisas, como:

Correspondencia:

José A. Páramo

E-mail: japaramo@unav.es

Fecha de recepción: 06-07-2025

Fecha de aceptación: 06-08-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000054

Disponible en línea: 01-10-2025

Hemost Trombos. 2025;2(Supl 2):17-20

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/>).

- Tiempo de protrombina: evalúa la vía extrínseca y la vía común de la coagulación, principalmente afectada por deficiencias del factor VII y la presencia de antagonistas de la vitamina K.
- Tiempo de tromboplastina parcial activada: mide la integridad de la vía intrínseca y la vía común, siendo esencial para la detección de hemofilias y la monitorización del tratamiento con heparina no fraccionada.
- Tiempo de trombina: evalúa la conversión de fibrinógeno en fibrina y detecta la presencia de inhibidores, como la heparina, o disfibrinogenemias.

Si bien estas pruebas han sido el pilar del diagnóstico de los trastornos hemostáticos, su principal limitación radica en que no reflejan fielmente la dinámica de la coagulación *in vivo* ni su interacción con la fibrinólisis^{2,3}.

Avances en pruebas funcionales de la coagulación

En la actualidad se dispone de metodologías más avanzadas que permiten una evaluación funcional de la hemostasia en tiempo real:

- Generación de trombina: evalúa la capacidad de generación de trombina en plasma rico o pobre en plaquetas, proporcionando información detallada sobre el potencial trombótico o hemorrágico del paciente.
- Tromboelastografía y tromboelastometría: evalúan la formación, la estabilidad y la lisis del coágulo en sangre total, y son fundamentales en la toma de decisiones en cirugía cardíaca y hepática, en traumatología y en la coagulopatía inducida por sepsis, así como para guiar la administración de hemocomponentes en situaciones de hemorragia masiva.
- Función plaquetaria: métodos como la agregometría óptica o basada en impedancia permiten evaluar la función plaquetaria bajo distintos agonistas, facilitando el diagnóstico de trastornos plaquetarios y la monitorización de antiagregantes. El PFA-100 es otra herramienta para estudiar la hemostasia primaria a partir de una muestra de sangre total citratada, permitiendo el estudio de trastornos funcionales de las plaquetas y la valoración del efecto de algunos antiagregantes.

Estas técnicas han mejorado de manera significativa la comprensión de la hemostasia en escenarios clínicos complejos, pero su interpretación sigue requiriendo un alto grado de especialización^{4,5}.

Impacto de la genómica y la proteómica

La genómica y la proteómica son campos científicos multidisciplinarios que tratan de comprender el

complejo funcionamiento y la comunicación entre genes, proteínas y metabolitos presentes en cualquier organismo vivo. En los últimos años se han producido importantes avances en estas disciplinas que hoy se consideran fundamentales para una mejor comprensión de la fisiología y la patología hemostáticas.

La genómica en hemostasia estudia los genes involucrados en la coagulación de la sangre, identificando mutaciones y polimorfismos que pueden causar trastornos de la hemostasia, como deficiencias de factores de la coagulación, trombofilias y trastornos plaquetarios. Estos estudios permiten el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades como la hemofilia, la enfermedad de Von Willebrand y las trombofilias, además de mejorar la estratificación del riesgo de trombosis.

La proteómica, entendida como el estudio del proteoma, supone una aproximación metodológica a las biociencias, que se perfilan como una potente herramienta, desde el punto de vista tanto cualitativo como cuantitativo, para el estudio de aspectos fisiopatológicos en los seres humanos. La proteómica en hemostasia estudia el conjunto de proteínas involucradas en la coagulación sanguínea, lo que permite comprender mejor los mecanismos de la hemostasia y las alteraciones que pueden llevar a trastornos hemorrágicos o trombóticos^{5,6}.

La automatización y el impacto de las tecnologías digitales

Sistemas automatizados en el laboratorio de hemostasia

La automatización en el laboratorio clínico ha permitido una mayor estandarización de las pruebas hemostáticas, reduciendo la variabilidad interanalítica y mejorando la eficiencia en el procesamiento de muestras, integrando algoritmos avanzados para optimizar el análisis de tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada y otros ensayos⁵. Estos sistemas permiten:

- Reducir los errores humanos mediante la identificación automatizada de muestras.
- Incorporar controles de calidad en tiempo real.
- Implementar pruebas en serie con mayor velocidad y menor volumen de muestra.

Modelos matemáticos y simulación computacional en hemostasia

La introducción de modelos computacionales ha revolucionado la comprensión de la cascada de la

coagulación. Estos modelos han permitido describir matemáticamente la generación de trombina y la regulación de la coagulación en distintos escenarios fisiopatológicos⁷.

Además, herramientas como la microfluídica y los modelos de flujo microvascular han proporcionado una mejor representación de la interacción de las células, las proteínas y el endotelio, acercando la investigación al comportamiento real de la coagulación en los humanos⁸.

Inteligencia artificial: el futuro de la hemostasia

La IA ha comenzado a revolucionar la medicina, y el campo de la hemostasia no es la excepción. Su uso se centra en mejorar el diagnóstico, predecir riesgos trombóticos o hemorrágicos, optimizar tratamientos anticoagulantes y personalizar la terapia en pacientes con trastornos de la coagulación^{9,10}.

Machine learning en el diagnóstico de trastornos de la coagulación

El uso de algoritmos de *machine learning* ha demostrado un gran potencial en el análisis de grandes volúmenes de datos clínicos para establecer el diagnóstico y el pronóstico de enfermedades trombóticas y hemorrágicas.

Algunos ejemplos de sus aplicaciones son:

- Predicción del riesgo trombótico en pacientes oncológicos a partir de modelos basados en datos clínicos y en biomarcadores.
- Optimización del tratamiento anticoagulante, ajustando las dosis de warfarina, heparinas o anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) mediante algoritmos que consideran factores genéticos y clínicos en tiempo real.
- Análisis automatizado de pruebas de coagulación, permitiendo una interpretación más rápida y precisa de ensayos como la tromboelastografía y la agregometría plaquetaria^{9,10}.

Redes neuronales aplicadas a la investigación en hemostasia

Las redes neuronales artificiales están siendo utilizadas para el diseño de modelos predictivos en trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y coagulación intravascular diseminada. Su capacidad para identificar patrones ocultos en grandes volúmenes de datos

permite una mayor precisión en la estratificación del riesgo y la personalización del tratamiento. Un ejemplo de ello es el desarrollo de sistemas de IA integrados en hospitales que pueden alertar sobre la presencia de coagulopatías basándose en datos de laboratorio y en signos clínicos del paciente, facilitando la toma de decisiones en tiempo real^{7,11}.

Los algoritmos de *machine learning* y las redes neuronales profundas pueden procesar grandes volúmenes de datos clínicos y de laboratorio para identificar patrones que sería imposible detectar con los métodos convencionales. Esto permite una toma de decisiones más rápida y precisa en escenarios críticos⁹⁻¹¹.

Ejemplos de inteligencia artificial en hemostasia

Predicción de eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes con enfermedades cardiovasculares, cáncer o sepsis

Se han desarrollado modelos de *deep learning* que analizan datos de pacientes con fibrilación auricular para predecir su riesgo de accidente cerebrovascular o hemorragia grave. Un ejemplo es el uso de XGBoost y redes neuronales para mejorar la precisión de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, dos métodos tradicionales de estratificación del riesgo en estos pacientes¹².

Algunos hospitales han implementado herramientas basadas en IA para predecir el riesgo de tromboembolia en pacientes hospitalizados utilizando datos de laboratorio, imágenes y variables clínicas en tiempo real¹³.

Diagnóstico automatizado de trastornos de la coagulación

La IA también se está utilizando para analizar pruebas hemostáticas de forma automatizada y detectar patologías como la hemofilia, la trombofilia y las coagulopatías adquiridas.

En centros de referencia de hemofilia, la IA se ha integrado en los laboratorios de diagnóstico para detectar patrones en los niveles de los factores VIII y IX, ayudar a personalizar la terapia sustitutiva y detectar hemartrosis^{14,15}.

Optimización del uso de anticoagulantes

La terapia anticoagulante con warfarina, heparinas o ACOD requiere un control cuidadoso para evitar

efectos adversos. CoagCare es un *software* basado en IA que ha sido desarrollado para ajustar la dosis de warfarina en pacientes con alto riesgo de variabilidad en la respuesta al fármaco¹⁶.

Conclusión y perspectivas futuras

La evolución de la hemostasia es un reflejo del avance tecnológico en medicina. Desde los ensayos manuales en tubos de ensayo hasta la implementación de IA, cada avance ha permitido mejorar la comprensión de los mecanismos de la coagulación y la personalización de los tratamientos. La integración de la IA en el campo de la hemostasia está transformando la forma en que diagnosticamos y tratamos los trastornos de la coagulación. Los algoritmos avanzados permiten mejorar la precisión diagnóstica, reducir los eventos adversos y personalizar las terapias anticoagulantes, ofreciendo una medicina más eficiente y segura.

El futuro de la hemostasia apunta hacia:

- Integración total de la IA en la medicina personalizada, permitiendo ajustar las terapias anticoagulantes y antiagregantes de manera dinámica.
- Avances en biología de sistemas y modelos computacionales, que permitirán simular la coagulación en entornos fisiopatológicos específicos.
- Nuevas herramientas de uso en el punto de atención basadas en IA, que mejorarán la monitorización de la coagulación en escenarios críticos como la unidad de cuidados intensivos o la medicina de urgencias.

Estamos en la era de la hemostasia de precisión, en la cual la convergencia entre biología, tecnología y

datos abrirá nuevas oportunidades en el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos hemostáticos.

Referencias

1. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;16:17-20.
2. Lippi G, Favaloro EJ. Laboratory hemostasis: milestones in clinical chemistry and laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:91-7.
3. Favaloro EJ. Evolution of hemostasis testing: a personal reflection covering over 40 year of history. *Sem Thromb Hemost*. 2024;50:8-25.
4. Favaloro EJ, Lippi G, Franchini M. Laboratory diagnostics in thrombosis and haemostasis: the past, the present, and the future. *Sem Thromb Hemost*. 2008;34:579-83.
5. Lippi G, Plebani M, Favaloro EJ. Technological advances in the hemostasis laboratory. *Sem Thromb Hemost*. 2014;40:178-85.
6. Mannucci PM. Laboratory detection of inherited thrombophilia: a historical perspective. *Sem Thromb Hemost*. 2005;31:5-10.
7. Quian Y, Zhu G, Zhang Z, Modepalli S, Zheng Y, Zheng X, et al. Coagulo-net: enhancing the mathematical modeling of blood coagulation using physics-informed neural networks. *Neural Networks*. 2024;180:106732.
8. Trevisan BM, Porada CD, Atala A, Almeida-Porada G. Microfluidic devices for studying coagulation biology. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;112:1-7.
9. Rashidi HH, Bowers KA, Reyes Gil M. Machine learning in the coagulation and hemostasis arena: an overview and evolution of methods, review of literature, and future directions. *J Thromb Haemost*. 2023;21:728-43.
10. Gesele P. Artificial intelligence and machine learning in hemostasis and thrombosis. *Bleeding, Thrombosis and Vascular Biology*. 2023;2:105.
11. Kugener G, Zhu Y, Pangal DJ, Sinha A, Markarian N, Roshannai A, et al. Deep neural networks can accurately detect blood loss and hemorrhage control task success from video. *Neurosurgery*. 2022;90:823-9.
12. Truong B, Zheng J, Hornosby L, Fox B, Chou C, Qian J. Development and validation of machine learning algorithms to predict 1-year ischemic stroke and bleeding events in patients with atrial fibrillation and cancer. *Cardiovasc Toxicol*. 2024;24:365-74.
13. Mudrik A, Efros O. Artificial intelligence and venous thromboembolism: a narrative review of applications, benefits, and limitations. *Acta Haematol*. 2025;8:1-19.
14. Soldá G, Asselta A. Applying artificial intelligence to uncover the genetic landscape of coagulation factors. *J Thromb Haemost*. 2025;23:1133-41.
15. Tyrrell PN, Álvarez-Román MT, Bakeer N, Brand-Stauffer B, Jiménez-Yuste V, Kras S, et al. Utilizing artificial intelligence for the detection of hemarthrosis in hemophilia using point-of-care ultrasonography. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024;8:102602.
16. Sridharan K, Ramanathan M, Al Banna R. Evaluation of supervised machine learning algorithms in predicting the poor anticoagulation control and stable weekly doses of warfarin. *Int J Clin Pharm*. 2023;45:79-87.

Strategies for the diagnosis of inherited platelet disorders

Sara Morais^{1*}, Catarina Monteiro^{2,3}, Mónica Pereira¹, and Eugénia Cruz¹

¹Unidade de Trombose e Hemostase and Centro de Coagulopatias Congénitas, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Unidade Local de Saúde de Santo António; ²Laboratório de Genética Molecular, Serviço de Genética Laboratorial, CGMJM - Clínica de Genética e de Patologia, Unidade Local de Saúde de Santo António; ³Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto. Porto, Portugal

Inherited platelet disorders (IPDs) represent a heterogeneous group of rare conditions that affect platelet number and/or function, resulting in variable bleeding tendencies and clinical consequences. Two decades ago, IPDs were considered exceptionally rare, with only the most severe and well-characterized forms being widely recognized. However, it has become increasingly evident that milder forms, particularly inherited thrombocytopenias (ITs), are more common than previously thought. These often present with mild to moderate thrombocytopenia and mild bleeding symptoms, and are frequently underdiagnosed, incidentally discovered, or misdiagnosed as immune thrombocytopenia. Notably, several IPDs have been shown to predispose patients to additional clinical manifestations, which in many cases have a greater impact on overall health than the thrombocytopenia itself¹.

To date, more than 60 distinct IPDs have been described, caused by mutations in over 75 genes², although the exact prevalence of each disorder remains unclear. While individually rare, IPDs collectively represent a relatively common cause of hereditary bleeding. A recent genome database analysis estimated the prevalence of IPDs at 329/100,000 in the general population³. At our Center for Congenital Coagulopathies, based in a tertiary care hospital in northern Portugal, IPDs account for 27% of hereditary bleeding disorders, ranking second most common category after von Willebrand disease (VWD). Based on our data, the

estimated prevalence of IPDs is approximately 29 cases/100,000 population. This is markedly higher than figures reported by the U.S. Hemophilia Treatment Centers (2.0/100,000)⁴ and the UK Hemophilia Center Doctors' Organization (5.0/100,000)^{4,5}, though it remains substantially lower than estimates derived from genomic database analysis³.

IPDs present a diagnostic challenge due to their clinical diversity, variable penetrance, and the complexity of functional testing, which is limited to specialized laboratories. As a result, many cases remain undiagnosed. However, advances in genetic testing over the past decade have significantly improved diagnostic accuracy, enabling the identification of previously underdiagnosed or misclassified disorders.

Clinical assessment: the clinical evaluation of suspected IPDs is based on a thorough personal and family history and physical examination. Key goals include assessing bleeding history, identifying features suggestive of syndromic conditions, and excluding acquired platelet disorders. Bleeding history should include both spontaneous and provoked episodes across the patient's lifetime. The number and the intensity of bleeding are substantially higher in IPDs with defective platelet function than in IPDs with thrombocytopenia only⁶. Validated tools, such as the International Society of Thrombosis and Hemostasis' bleeding assessment tool (ISTH-BAT)⁷ help quantify bleeding severity and guide further investigation, although they have limitations, especially in

*Correspondence:

Sara Morais

E-mail: saramorais.imunohemoterapia@chporto.min-saude.pt

Date of reception: 06-07-2025

Date of acceptance: 06-08-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000051

Available online: 01-10-2025

Hemost Trombos. 2025;2(Supl 2):21-25

www.revistahemostasiaytrombosis.com

children and premenarchal girls⁸. Non-hematological features suggestive of syndromic conditions should be actively sought. These features may precede the bleeding phenotype, or, more commonly, the platelet disorder is identified first, prompting further screening for associated abnormalities. Ruling out acquired platelet dysfunction (e.g., drug-induced or secondary to other conditions) is essential to optimize the diagnostic yield of genetic testing. Finally, family screening can clarify inheritance patterns, although a negative history does not exclude IPDs due to the possibility of *de novo* mutations.

Platelet count, volume, and morphology: routine platelet counting is typically performed using automated analyzers, most commonly through electrical impedance. While accurate in individuals with normal platelet size and morphology, this method underestimates platelet count when platelet volume or shape is altered, as seen in macrothrombocytopenia and, to a lesser extent, microthrombocytopenia. Optical counting based on light scatter offers improved performance but may still fail to detect large or abnormally shaped platelets. More recently, fluorescence-based methods have improved accuracy⁹, although flow cytometry using antibodies against platelet glycoproteins remains the gold standard¹⁰, albeit rarely used in routine practice. At our center, we employ flow cytometry for platelet counting in IT, especially before invasive procedures requiring precise platelet thresholds. Assessing platelet size presents similar challenges. Mean platelet volume (MPV) varies with the analyzer used and is often underestimated in the presence of very large platelets. While mean platelet diameter (MPD) has been proposed for ITs classification¹¹, its clinical use is limited by its time-consuming nature. Instead, we use the platelet Forward Scatter (FSC) index by flow cytometry, a validated and reliable marker of platelet size that can discriminate ITs with high sensitivity and specificity¹². Immature platelet fraction (IPF) quantifies the population of newly released platelets with higher ribonucleic acid content, reflecting thrombopoietic activity. Available on modern analyzers using flow cytometry, IPF correlates with platelet size. IPF values can support the diagnosis of syndromes, such as MYH9-related disease (RD) and Bernard Soulier syndrome (BSS), which present disproportionately elevated values¹³. Peripheral blood smear review remains a valuable diagnostic tool. When combined with immunofluorescence microscopy using antibodies targeting key platelet proteins, it can detect structural abnormalities¹⁴. Electron microscopy provides

the most detailed morphological evaluation, though it is generally unavailable in routine clinical settings.

Platelet function tests: light-transmission aggregometry remains the gold standard for assessing platelet function, despite being labor-intensive, time-consuming, and dependent on expert interpretation, with limited standardization and significant inter-laboratory variability. At our center, we use a Lumi-aggregometer, which simultaneously measures platelet aggregation and adenosine triphosphate (ATP) release through luminescence. This dual testing increases sensitivity for detecting dense granule deficiencies and secretion defects. ATP release testing is recommended when platelet dysfunction is strongly suspected, even if standard aggregation appears normal. Impedance aggregometry, performed in whole blood, provides an alternative. Studies show that mild abnormalities may be detected by one method but not the other¹⁵. Flow cytometry is commonly used to quantify platelet glycoproteins, especially in diagnosing receptor deficiencies in BSS, Glanzmann thrombasthenia (GT), and occasionally collagen receptor defects. Additional assays assess α - and δ -granule defects, agonist-induced fibrinogen binding, and procoagulant activity, offering further insight into functional abnormalities⁶.

Genetic testing: sanger sequencing has traditionally been used to confirm a limited number of IPDs with well-established genetic causes and remains a valuable first-line tool in selected cases. However, the introduction of high-throughput sequencing (HTS), including targeted gene sequencing (TGS), whole-exome sequencing (WES), and whole-genome sequencing (WGS), has revolutionized IPDs diagnostic by allowing faster, broader, and more cost-effective genetic analysis⁶. Several TGS platforms have been developed, and the ISTH Genomics Subcommittee maintains a curated list of genes with confirmed roles in hemostatic disorders¹⁶. Diagnostic yields are currently around 50% for ITs and 25% for inherited platelet function disorders¹⁷. A major limitation of HTS lies in the interpretation of variants of uncertain significance (VUS). In such cases, functional assays, family segregation analysis, and clinical phenotype correlation are essential to support or refute pathogenicity⁶. The development of shared VUS databases has also been proposed to enhance variant classification and improve diagnostic accuracy¹⁸. Finally, structural variants may go undetected even with advanced HTS methods, such as WGS, highlighting the need for complementary diagnostic strategies.

How we diagnose IPDs: at our center, the diagnostic approach to IPDs builds on extensive experience with

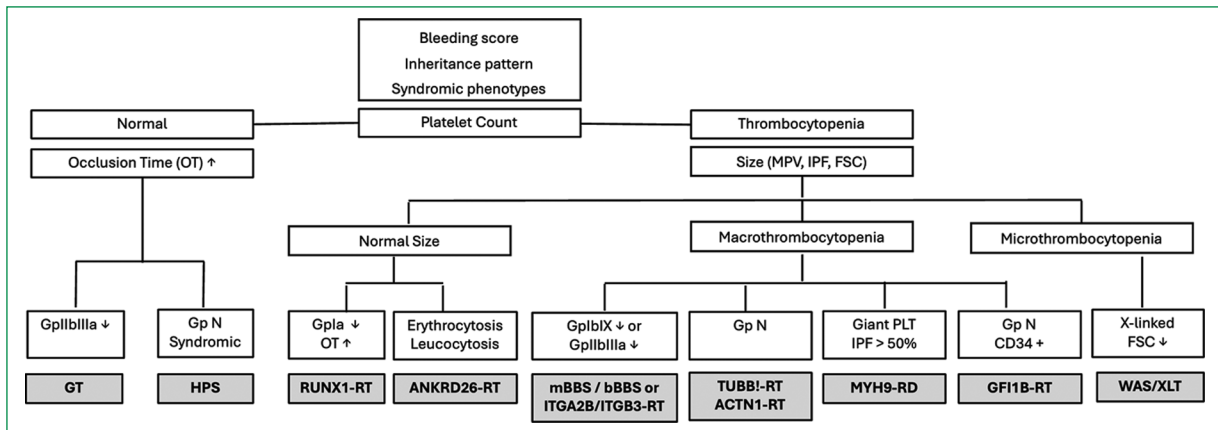


Figure 1. Diagnostic algorithm for the twelve most common inherited platelet disorders in our cohort. GP: glycoprotein; MPV: mean platelet volume; IPF: immature platelet fraction; FSC: forward scatter; RT: related thrombocytopenia; RD: related disease; mBSS: monoallelic Bernard-Soulier syndrome; bBSS: biallelic Bernard-Soulier syndrome; GT: glanzmann thrombasthenia; HPS: Hermansky-Pudlack syndrome; WAS/XLT: wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia.

platelet aggregometry and flow cytometry and has recently been strengthened through the integration of genetic testing. This comprehensive, stepwise strategy involves four key stages: thorough clinical evaluation, assessment of platelet count, size, and morphology, functional testing, and molecular analysis. All patients undergo detailed clinical evaluation, with emphasis on bleeding assessment using the ISTH-BAT, identification of non-hematological features suggestive of syndromic conditions, and family history to evaluate inheritance patterns or predisposition to hematologic malignancies. Platelet analysis includes quantification by optical methods and, in selected cases, flow cytometry; size assessment using MPV, IPF, and FSC index, while morphology is evaluated through peripheral blood smear review. Platelet glycoprotein expression is quantified in all cases. In patients with suspected platelet dysfunction, platelet function is assessed using light transmission aggregometry. Additional studies, such as platelet activation assays¹⁹ and electron microscopy, are performed in selected cases to further characterize the underlying defect. Genetic analysis is performed through targeted Sanger sequencing of suspected genes, or a custom-designed TGS panel for hemostatic disorders, and, in specific cases, Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). At present, our standard practice involves WES-based analysis of 81 genes known to be associated with platelet defects.

This initial evaluation enables the identification of distinct phenotypic patterns, at least for the most common IPDs in our cohort, which can guide subsequent genetic testing and support diagnostic confirmation, particularly

in cases involving VUS. For example: mild autosomal dominant thrombocytopenia with normal platelet size (normal MPV and IPF), bleeding tendency and reduced GpIa expression suggests *RUNX1*-related thrombocytopenia (RT); A similar thrombocytopenia pattern without bleeding, but with leucocytosis and/or erythrocytosis, supports *ANKRD26*-RT; severe macrothrombocytopenia with giant platelet, IPF > 50%, and moderate bleeding tendency, is suggestive of *MYH9*-RD; severe macrothrombocytopenia with giant platelet, marked reduction of *GpIb/IX* expression, and severe bleeding tendency, indicates biallelic BSS; in contrast, mild autosomal dominant macrothrombocytopenia, mildly enlarged platelet, partial *GpIb/IX* reduction and no bleeding symptoms, suggests monoallelic BSS; autosomal dominant macrothrombocytopenia with similar platelet features but fewer platelet than monoallelic BSS, partial *GpIb/IIIa* reduction and moderate bleeding, points toward *ITGA2B/ITGB3*-RT; moderate macrothrombocytopenia with increased CD34 expression on platelets is indicative of *GFI1B*-RT (Fig. 1). Identifying these phenotypes is particularly important when using panel-based genetic tests, which may miss non-coding pathogenic variants, such as 5' UTR mutations in *ANKRD26*, or structural variants, as seen in some *RUNX1*-RT cases; in the past scenario, complementary methods, such as MLPA are crucial. When a specific phenotype is highly suggestive, especially in platelet receptor defects, Sanger sequencing remains a cost-effective and reliable diagnostic option.

This approach enabled the identification of IPDs in 268 patients from 115 families (Fig. 2). The most frequent

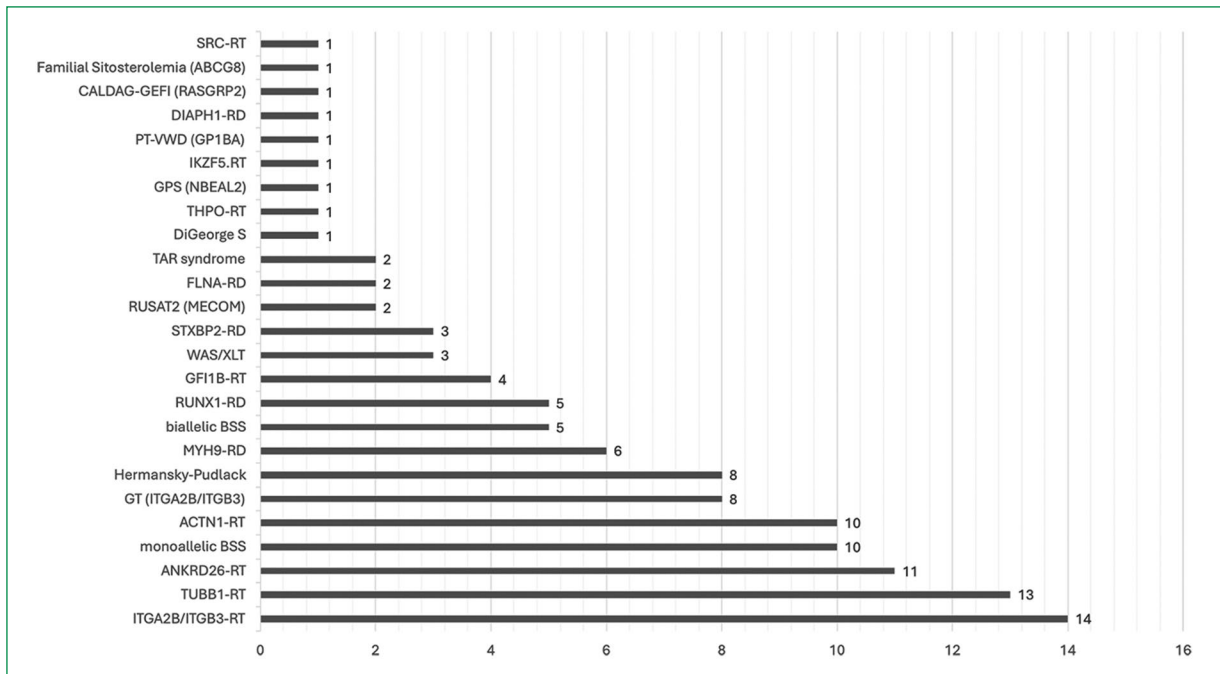


Figure 2. Genetic distribution of IPDs identified in a cohort of 115 families. Detected variants are classified as pathogenic, likely pathogenic, or VUS according to the guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology²⁰. VUS are included when additional evidence, such as functional studies, family-based segregation, or clinical phenotype, supports their contribution to IPDs. Heterozygous carriers of pathogenic/likely pathogenic variants in recessive disorders are not included. IPDs: inherited platelet disorders; VUS: variants of uncertain significance, RT: related thrombocytopenia; RD: related disease; BSS: Bernard-Soulier syndrome; GT: Glanzmann Thrombasthenia; WAS/XLT: Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia, GPS: gray platelet syndrome; PT: platelet type; TAR: thrombocytopenia-absent radius, VWD: von Willebrand disease.

disorder in our cohort was ITGA2B/ITGB3-RT, present in 16% of patients (14 families), a notably higher frequency than reported in other series. A similar frequency was observed for *ANKRD26*-RT, affecting 16% of patients (11 families). Cytoskeleton-related disorders were also common, with *TUBB1*-RT and *ACTN1*-RT found in 11.6% (13 families) and 10.1% (10 families), respectively. Along with cases of GT (8 families), Hermansky-Pudlack syndrome (8 families), monoallelic BSS (10 families), biallelic BSS (5 families), *MYH9*-RD (6 families), *RUNX1*-RT (5 families) and *GFI1B*-RT (4 families), these diagnoses accounted for 86% of patients with a confirmed molecular diagnosis. The remaining 14% represented a heterogeneous group of rare IPDs, including Wiskott-Aldrich syndrome, CalDAG-GEFI deficiency, thrombocytopenia-absent radius syndrome, Gray platelet syndrome, platelet type-VWD, *DIAPH1*-RT, *MECOM*-RT, *FLNA*-RD, *THPO*-RT, *IKZF5*-RT, *SRC*-RT, and others (Fig. 2). With the recent introduction of WES, we anticipate achieving diagnoses in some previously undiagnosed patients, further expanding the identification of IPDs within our cohort.

References

1. Pecci A. Diagnosis and treatment of inherited thrombocytopenias. Clin Genet. 2016;89:141-53.
2. Palma-Barqueros V, Revilla N, Sánchez A, Zamora Cánovas A, Rodríguez-Alén A, Marín-Quilez A, et al. Inherited platelet disorders: an updated overview. Int J Mol Sci. 2021;22:4521.
3. Oved JH, Lambert MP, Kowalska MA, Poncz M, Karczewski KJ. Population based frequency of naturally occurring loss-of-function variants in genes associated with platelet disorders. J Thromb Haemost. 2021; 19:248-54.
4. Miller CH, Soucie JM, Byams VR, Payne AB, Abe K, Lewandowska M, et al. Occurrence rates of inherited bleeding disorders other than haemophilia and von willebrand disease among people receiving care in specialized treatment centres in the United States. Haemophilia. 2022; 28:e75-8.
5. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. UKHCO Annual Report 2020. Available from: https://ukhco-annual-report-2020-2019-20-data_final.pdf
6. Zaninetti C, Wolff M, Greinacher A. Diagnosing inherited platelet disorders: modalities and consequences. Hamostaseologie. 2021;41:475-88.
7. Gresle P, Orsini S, Noris P, Falcinelli E, Alessi MC, Bury L, et al. Validation of the ISTH/SSC bleeding assessment tool for inherited platelet disorders: a communication from the platelet physiology SSC. J Thromb Haemost. 2020;18:732-9.
8. O'Brien SH. Bleeding scores: are they really useful? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:152-6.
9. Schoorl M, Schoorl M, Oomes J, Pelt JV. New fluorescent method (PLT-F) on sysmex XN2000 hematology analyzer achieved higher accuracy in low platelet counting. Am J Clin Pathol. 2013;140:495-9.
10. Gomez K, Anderson J, Baker P, Biss T, Jennings I, Lowe G, et al. Clinical and laboratory diagnosis of heritable platelet disorders in adults and children: a British society for haematology guideline. Br J Haematol. 2021;195:46-72.

11. Noris P, Biino G, Pecci A, Civaschi E, Savoia A, Seri M, et al. Platelet diameters in inherited thrombocytopenias: analysis of 376 patients with all known disorders. *Blood*. 2014;124:e4-10.
12. Lau C, Gonçalves M, Pereira M, Monteiro C, Morais S, Lima M. Platelet forward scatter index: usefulness to evaluate the platelet size and to discriminate subtypes of inherited thrombocytopenias. *Int J Lab Hematol*. 2022;44:e208-10.
13. Neves J, Coelho CF, Teixeira C, Cruz E, Lau C, Morais S, et al. Immature platelets fraction and its application in the differential diagnosis of congenital and acquired thrombocytopenia. Abstracts. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1:1329.
14. Greinacher A, Pecci A, Kunishima S, Althaus K, Nurden P, Balduini CL, et al. Diagnosis of inherited platelet disorders on a blood smear: a tool to facilitate worldwide diagnosis of platelet disorders. *J Thromb Haemost*. 2017;15:1511-21.
15. Sun P, McMillan-Ward E, Mian R, Israels SJ. Comparison of light transmission aggregometry and multiple electrode aggregometry for the evaluation of patients with mucocutaneous bleeding. *Int J Lab Hematol*. 2019;41:133-40.
16. Megy K, Downes K, Simeoni I, Bury L, Morales J, Mapeta R, et al. Curated disease-causing genes for bleeding, thrombotic, and platelet disorders: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1253-60.
17. Downes K, Megy K, Duarte D, Vries M, Gebhart J, Hofer S, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2019;134:2082-91.
18. Vears DF, Sénécal K, Borry P. Reporting practices for variants of uncertain significance from next generation sequencing technologies. *Eur J Med Genet*. 2017;60:553-8.
19. Morais S, Oliveira J, Lau C, Pereira M, Gonçalves M, Monteiro C, et al. α IIb β 3 variants in ten families with autosomal dominant macrothrombocytopenia: expanding the mutational and clinical spectrum. *PLoS One*. 2020;15:e0235136.
20. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24.

Más que un juego de niños: trombosis pediátrica en el siglo XXI

Teresa Sevivas

Serviço de Imuno-hemoterapia da Unidade Local de Saúde de Coimbra, Hospital Pediátrico, Coimbra, Portugal

Los datos epidemiológicos sobre la trombosis en pediatría son limitados. Se ha descrito que la incidencia de tromboembolia venosa (TEV) en la infancia es muy baja: de 0,07 a 0,21 casos por cada 10.000 niños al año, lo que es 15-200 veces inferior en comparación con la población adulta. En los últimos años se ha registrado un aumento del 130% en la población pediátrica, sobre todo en niños hospitalizados. Sin embargo, este aumento en la prevalencia puede deberse, en realidad, a la creciente sensibilización de los médicos hacia esta patología, así como a la mayor supervivencia de los niños con enfermedades graves o crónicas.

En la infancia, la TEV presenta una distribución bimodal, con un pico de incidencia por debajo del año de edad y otro pico en la adolescencia, con un riesgo relativo entre los 15 y 17 años > 1 por cada 100 ingresos. En el 78% de los casos existe enfermedad crónica compleja de base, sobre todo del ámbito cardiovascular y gastrointestinal, y el 80% de los casos son secundarios a la presencia de un catéter venoso central (CVC).

La fisiopatología de la TEV se basa en la clásica tríada de Virchow: estasis, daño endotelial e hipercoagulabilidad. En más del 90% de los casos en pediatría existen factores de riesgo asociados y la mayoría son multifactoriales. Para la estasis pueden concurrir el posoperatorio, la inmovilización, el sedentarismo y la leucostasia. La presencia de CVC, sepsis, trauma, síndrome antifosfolípido y quimioterapia contribuyen al daño endotelial. Y la trombofilia hereditaria o adquirida puede explicar situaciones de hipercoagulabilidad.

En lo que respecta a la localización de la TEV en la población pediátrica, es más frecuente en el miembro

superior (35,4%) y en el inferior (28,4%). Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo con la localización del trombo y su extensión o grado de oclusión del vaso. En el miembro inferior, por ejemplo, pueden presentarse dolor, edema, calor, alteración del color de la piel (eritema, cianosis o palidez), circulación colateral e impotencia funcional del miembro afectado, o dolor asociado a la dorsiflexión del pie con pulsos arteriales preservados. Cabe señalar que el signo de Homans es poco confiable en la edad pediátrica.

La TEV se diagnostica mediante ecografía con Doppler venoso, un examen no invasivo que confirma la presencia y evalúa la extensión del trombo. La angiografía por resonancia magnética o por tomografía computarizada debe ser considerada si la ecografía no es concluyente o para localizar trombos en venas centrales.

Los estudios de laboratorio, habitualmente hemograma, perfil de coagulación, función renal y estudio de síndrome antifosfolípido, ayudan a excluir trastornos sistémicos subyacentes y también son importantes para confirmar la seguridad del inicio de la anticoagulación. Los dímeros D se consideran parámetros poco específicos en los niños y no deben ser utilizados para excluir una TEV. El estudio de trombofilia, incluyendo proteína C, proteína S, antitrombina, mutaciones del factor V Leiden y protrombina G20210A, dosificación de homocisteína y factor VIII, y búsqueda de anticuerpos antifosfolípido, debe realizarse en casos de TEV no relacionada con CVC (sin historia familiar de trombofilia) o de TEV recurrente y fuera de la fase aguda, ya que rara vez altera las orientaciones y el tratamiento en esta fase.

Correspondencia:

Teresa Sevivas

E-mail: teresasevivas@hotmail.com

Fecha de recepción: 06-07-2025

Fecha de aceptación: 06-08-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000063

Disponible en línea: 01-10-2025

Hemost Trombos. 2025;2(Supl 2):26-28

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/>).

Con el tratamiento instituido en la fase aguda se pretende evitar la extensión del trombo, reducir el riesgo de embolia pulmonar y el riesgo de recurrencia, mantener la permeabilidad vascular y minimizar los daños vasculares para prevenir complicaciones crónicas, es decir, reducir el síndrome posttrombótico. No debemos olvidar que la prevención es fundamental y puede considerarse, incluso, la primera etapa del tratamiento. Es fundamental promover estilos de vida saludables, la toma de anticonceptivos sin estrógenos en casos seleccionados, movilizar precozmente al paciente hospitalizado y retirar los CVC tan pronto como sea posible. Las modalidades terapéuticas principales de la TEV son:

- Anticoagulación.
- Trombólisis: reservada para situaciones de alto riesgo, como trombosis extensas (en particular si afectan a las venas pélvicas o si tienen una localización intracardiaca) y riesgo de embolia pulmonar masiva.
- Trombectomía: indicada en casos de fracaso terapéutico con anticoagulación y trombólisis, y en complicaciones graves de síndrome compartimental.
- Colocación de filtros en la vena cava inferior: reservada para casos específicos de TEV y contraindicación absoluta para anticoagulación, o en niños en los que no se ha podido alcanzar el objetivo con la anticoagulación estándar y en los que un filtro puede reducir el riesgo embólico.

Los desafíos de la anticoagulación en pediatría se deben al hecho de que las orientaciones se extrapolan de estudios realizados en adultos, lo que causa sesgos, dado que hay muchas diferencias fisiológicas (la farmacocinética y la farmacodinámica difieren en los distintos grupos etarios) y la composición de la dieta puede ser muy variable (p. ej., el contenido de vitamina K es distinto en la leche materna y en la leche adaptada). Además, la mayor dificultad de todas es la vía de administración.

En ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, las guías de práctica clínica para TEV en niños se basan, en su mayoría, en la extrapolación de los datos disponibles para la orientación de la TEV en adultos, lo que acaba llevando a opciones limitadas. Durante mucho tiempo, los fármacos anticoagulantes para niños se limitaban a dos opciones: heparinas y antagonistas de la vitamina K (AVK). Estos fármacos presentan como principales desventajas, en el caso de las heparinas, la administración parenteral, la necesidad de evaluación de laboratorio frecuente y la adaptación de las dosis de adulto; y en el caso de los AVK, la distribución errática, las múltiples interacciones con otros fármacos

y alimentos, la necesidad de monitorización regular y la ausencia de suspensiones orales.

Así, los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) comenzaron a ser considerados, tras su uso en adultos, como una alternativa a la utilización de AVK y heparinas en los niños. Con una farmacocinética más predecible, presentan pocas interacciones medicamentosas y dietéticas, y menos riesgo hemorrágico y de HIT, con menor necesidad de monitorización de laboratorio.

El estudio EINSTEIN Jr. (2018) permitió comparar el uso de rivaroxabán frente a los anticoagulantes estándar (heparina o AVK) en 500 pacientes pediátricos con TEV, y se observó que el tratamiento con rivaroxabán era igualmente eficaz y seguro, a la espera de más estudios con ACOD en población pediátrica.

En el tratamiento de un primer episodio de TEV en niños se recomienda iniciar anticoagulación con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (HBPM) al menos durante 5 días, y para la continuación optar por un ACOD, excepto si el paciente no cumple con los criterios para su utilización, o un AVK en caso de síndrome antifosfolípido triple positivo (o en presencia de válvula cardiaca mecánica o fibrilación auricular no valvular).

La duración del tratamiento depende del riesgo de progresión y de recurrencia, de acuerdo con los factores de riesgo individuales. En la TEV secundaria se recomiendan 3 meses de anticoagulación si el factor de riesgo se resuelve, o mantenerla si persiste el factor de riesgo hasta que este se resuelva; si hay una anomalía anatómica, se mantendrá la anticoagulación crónica o hasta lograr una resolución quirúrgica. En la TEV idiopática se recomienda una duración de la anticoagulación de 6 a 12 meses, y en caso de que sea recurrente, se recomienda trombopprofilaxis crónica.

Otras situaciones especiales de TEV en pediatría son la asociada a CVC, en el recién nacido, en enfermedad oncológica y en caso de deficiencia de antitrombina.

En la TEV asociada a CVC se recomienda la extracción del CVC (si es posible o no funciona), anticoagular durante 3-5 días y retirar el CVC, y posteriormente mantener la anticoagulación de 6 semanas a 3 meses (de acuerdo con la evaluación Doppler).

En el recién nacido, la trombosis de la vena renal y la *purpura fulminans* son las dos afecciones que más preocupan. La *purpura fulminans* requiere terapia sustitutiva, y en la trombosis de la vena renal la decisión de anticoagular depende de la extensión (unilateral, bilateral, extensión a la vena cava inferior, disfunción renal).

En la enfermedad oncológica, los factores de riesgo incluyen la propia enfermedad y los fármacos utilizados (p. ej., asparaginasa). Se recomienda preferiblemente el

uso de HBPM y la principal preocupación es la conjugación de anticoagulación y trombocitopenia concomitante.

Las deficiencias de antitrombina (AT) no solo incluyen la congénita, tratada con suplementación de AT/HBPM o ACOD; es necesario recordar que puede ocurrir TEV en deficiencias de AT adquiridas, que tienen tratamientos muy diversos. En la deficiencia de AT secundaria a síndrome nefrótico o derivada del tratamiento con asparaginasa, se trata la enfermedad subyacente con suplementación de AT/HBPM. También es importante señalar la deficiencia de AT adquirida derivada de enfermedades metabólicas, como la PMM2-CDG o la galactosemia, que requieren tratamientos específicos: suplementación con manosa y evitación de la galactosa, respectivamente.

En resumen, la TEV es una situación rara en pediatría, pero su incidencia ha aumentado en los últimos años. En general, su causa es multifactorial y en la gran mayoría de los casos hay al menos un factor de riesgo identificado, siendo el CVC el más común. Las manifestaciones clínicas de la TEV son inespecíficas y la búsqueda de factores de riesgo es clave para un diagnóstico precoz, que debe ser confirmado por ecografía con Doppler venoso. Las opciones terapéuticas están en gran medida extrapoladas de estudios de adultos, lo que dificulta su utilización, sobre todo en recién nacidos y lactantes pequeños. Sin embargo, los ACOD constituyen una herramienta terapéutica fundamental que supera algunas de las principales limitaciones del uso de heparinas y AVK en niños.

Referencias

1. Albiessetti M, Chan AKC. Venous thrombosis and thromboembolism (VTE) in children: risk factors, clinical manifestations, and diagnosis. In: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2024.
2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline. CHEST. 2012;141(2 Suppl):e24S–e43S. Cells. 2022;11:3214. <https://doi.org/10.3390/cells11203214>
3. O'Brien SH, Stanek JR, Witmer CM, Kulkarni R, Thomas S, Young G, et al. The continued rise of venous thromboembolism across US children's hospitals. Pediatrics. 2022;149:e2021054649.
4. Bosch A, Albiessetti M. Management of venous thromboembolism in children: current recommendations and therapeutic options. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:673–9.
5. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020;61:9–82.
6. Jinks S, Arana A. Venous thromboembolism in paediatrics. BJA Educ. 2019;19:305–12.
7. Morgan J, Checketts M, Arana A, Wolf AR, Morton NS, Walker RW, et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism in pediatric patients: Guidelines from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland (APAGBI). Pediatr Anesth. 2018;28:382–91.
8. Richley RH, Shah UU, Peak M, Turner MA, Nunn AJ, Barker CIS, et al. A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice. Int J Pharm. 2017;518:155–66.
9. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Thromb Res. 2014;134:931–8.
10. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: CHEST Guideline. Chest. 2012;141(2 Suppl):e737S–801S.
11. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. Br J Haematol. 2011;154:196–207.
12. Macartney CA, Chan AK, Massicotte MP, Lau KK, Chait P, Mondal T, et al. Experience with central venous line-related thrombosis in children. Semin Thromb Haemost. 2011;37:763–71.
13. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, Johnsen SP, Kristensen SR, Paes BA, et al. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. J Pediatr. 2011;159:663–9.
14. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C, Holmes JH, Kim J, et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. Pediatrics. 2009;124:1001–8.
15. Goldenberg NA, Bernard TJ. Venous thromboembolism in children. Pediatr Clin North Am. 2008;55:305–22.
16. Sandoval JA, Sheehan MP, Stonerock CE, McBride ML, Rescorla FJ, Neblett WW, et al. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk. J Vasc Surg. 2008;47:837–43.
17. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE, Goodman LR, Hughes MJ, et al. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. J Pediatr. 2004;145:563–5.
18. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. J Pediatr. 2001;139:676–81.
19. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994;83:1251–7.

Actualización de la prevención de la tromboembolia venosa en el embarazo y el puerperio

Nuria Fernández-Mosteirín

Sección de Hemostasia, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEv) sigue siendo la principal causa de muerte durante la gestación y en el periodo posparto en los países desarrollados¹. Afecta aproximadamente a 1-2 de cada 1000 gestantes, con una incidencia acumulada de 118 casos (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 101-137) por 100.000 personas-año durante el periodo anteparto y 424 casos (IC 95%: 238-755) por 100.000 personas-año durante el periodo posparto^{1,2}.

La trombosis venosa profunda (TVP) representa el 75-80% de los casos de ETEv y el 20-25% restante se manifiesta en forma de tromboembolia pulmonar (TEP). El riesgo de ETEv está presente desde el inicio de la gestación y se incrementa a lo largo de ella, alcanzando su máximo en el posparto precoz^{2,3}. Posteriormente, el riesgo desciende rápido a partir de las 6 semanas posparto hasta alcanzar valores de riesgo basal alrededor de las 12 semanas. En torno al 50% de las TEP en el contexto de la gestación, y aproximadamente un tercio de las TVP, tienen lugar tras el parto. La TVP asociada a la gestación suele ser de localización proximal, habitualmente en el miembro inferior izquierdo, y a diferencia de lo que acontece fuera de la gestación, las trombosis de la vena pélvica y de la vena iliofemoral son más frecuentes. Aunque poco habitual, el síndrome post-trombótico puede presentarse en un 7% de las trombosis relacionadas con la gestación, con un impacto negativo sobre la calidad de vida de estas mujeres².

Aunque la fisiopatología de las alteraciones de la hemostasia durante la gestación está bien documentada, la calidad de la evidencia acerca de las estrategias más adecuadas de prevención de la ETEv durante el embarazo es baja, y se basan habitualmente en opiniones de expertos o en estudios observacionales^{1,4}.

Factores de riesgo

Durante la gestación se producen una serie de cambios hemostáticos y hemodinámicos que conducen a un estado procoagulante en respuesta al riesgo hemorrágico asociado, principalmente durante el parto y el puerperio inmediato². Existe una elevación de los niveles plasmáticos de factores procoagulantes, un descenso de la actividad anticoagulante y cambios en la actividad fibrinolítica^{2,4,5}. Además, a lo largo del embarazo tiene lugar un incremento del flujo sanguíneo uterino, representando el 10-12% del gasto cardíaco materno, y el útero grávido comprime la vena cava inferior provocando una estasis venosa distal a nivel pélvico y de las extremidades inferiores. Estos cambios, unidos al daño vascular que se produce en el momento del parto durante la expulsión placentaria, contribuyen a aumentar el riesgo de ETEv^{2,5,6}.

El riesgo basal de ETEv asociada a la gestación puede verse incrementado por la existencia de factores de riesgo adicionales preexistentes (edad, índice de masa corporal [IMC] y antecedentes médicos como

Correspondencia:

Nuria Fernández-Mosteirín

E-mail: nfernandezm@salud.aragon.es

Fecha de recepción: 06-07-2025

Fecha de aceptación: 06-08-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000061

Disponible en línea: 01-10-2025

Hemost Trombos. 2025;2(Supl 2):29-34

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/>).

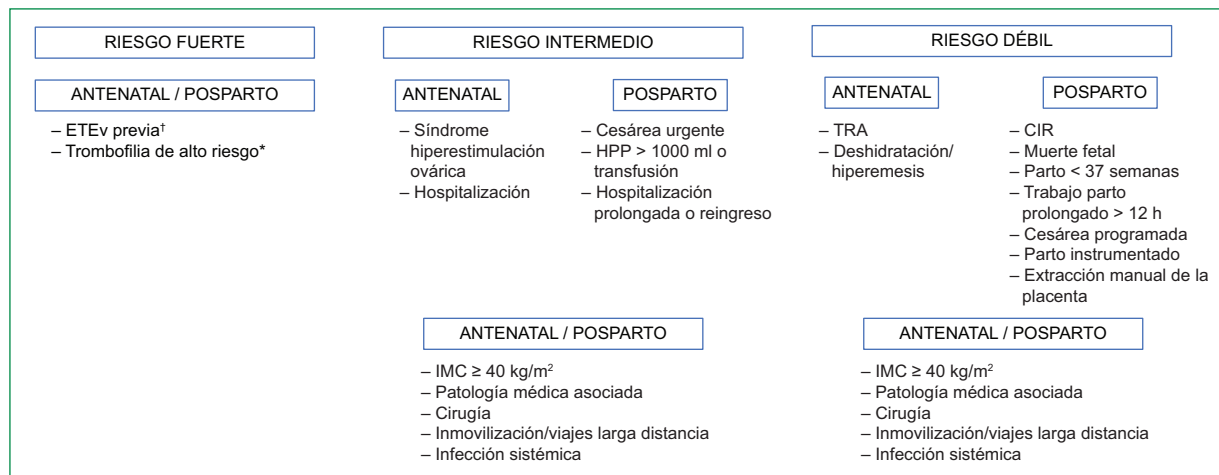


Figura 1. Factores de riesgo de ETEv asociada a la gestación. CIR: crecimiento intrauterino retardado; ETEv: enfermedad tromboembólica venosa; HPP: hemorragia postparto; IMC: índice de masa corporal; TRA: técnicas de reproducción asistida. *Riesgo variable en función de ETEv previa idiopática o provocada. [†]Trombofilia alto riesgo: déficit de antitrombina, proteína C o S, homocigosis o heterocigosis compuesta para mutación del FV Leiden o mutación G20210A del gen de la protrombina, trombofilia bajo riesgo: mutación heterocigota para el FV Leiden o mutación G20210A del gen de la protrombina.

ETE v previa) o específicos del embarazo y del posparto (preeclampsia, parto prematuro, vía de finalización de la gestación). Por ello, es fundamental realizar una adecuada estratificación del riesgo trombótico a lo largo de la gestación, durante el periodo posparto y si se producen cambios clínicos^{2,5}. Los factores de riesgo pueden clasificarse según la fuerza de su asociación con la ETEv, con un riesgo absoluto > 1% para aquellos con una asociación fuerte^{1,2} (Fig. 1).

Factores de riesgo previos a la gestación

Entre los factores de riesgo preexistentes que incrementan de manera independiente el riesgo de ETEv se encuentran la edad materna avanzada, la obesidad, el antecedente de ETEv, la presencia de trombofilia subyacente, la inmovilización, la reciente realización de un viaje largo, el cáncer activo y el tabaquismo.

Con respecto a la edad, el riesgo de ETEv se incrementa a partir de los 35 años. Por otro lado, un IMC ≥ 30 kg/m² se asocia a un aumento del riesgo de ETEv durante el embarazo y el posparto, y el riesgo aún es mayor con IMC ≥ 40 kg/m². Además, la inmovilización durante más de 7 días, especialmente en combinación con obesidad y hospitalización, constituye un factor de riesgo considerable^{2,4,6}.

El antecedente de ETEv es probablemente el factor de riesgo con una asociación más fuerte en las mujeres que presentan una ETEv durante la gestación o el

posparto^{2,6}. Mientras que en torno al 15-25% de las trombosis asociadas a la gestación son eventos recurrentes, el riesgo de recurrencia durante el embarazo aumenta hasta cuatro veces⁶. Las características y el número de eventos trombóticos previos influyen en el riesgo de recurrencia durante la gestación. La ETEv previa en un contexto de gestación o de tratamiento hormonal se asocia al riesgo de recurrencia más alto durante los periodos antenatal y posparto en ausencia de trombo profilaxis, seguida de la ETEv idiopática (4,5 vs. 2,7%; riesgo relativo: 1,7; IC 95%: 1,0-2,8). En las mujeres con antecedente de ETEv asociada a un factor de riesgo transitorio (traumatismo, inmovilización, cirugía) se estima un riesgo de recurrencia del 1% (IC 95%: 1,9-5,7%)^{1,2,4,6}.

La presencia de trombofilia hereditaria también aumenta el riesgo de trombosis durante la gestación (en especial si hay historia familiar de ETEv), así como el riesgo de recurrencia. No obstante, el incremento del riesgo reportado en la literatura varía según los estudios y los tipos de trombofilia, de manera que la trombofilia hereditaria puede dividirse en infrecuente con alto riesgo de ETEv (mutación del factor V Leiden o polimorfismo G20210A del gen de la protrombina en homocigosis o heterocigosis compuesta, y deficiencia grave de proteína C, proteína S o antitrombina) y frecuente con riesgo moderado de ETEv (mutación del factor V Leiden o polimorfismo G20210A del gen de la protrombina en heterocigosis)^{1,2}.

Con respecto a la trombofilia adquirida, aunque menos estudiada, la presencia de anticuerpos antifosfolípido persistentemente positivos se asocia a un incremento del riesgo trombótico. Sin embargo, este riesgo es variable y difiere en función de las manifestaciones clínicas (obstétricas o trombóticas), así como del número, el tipo y el título de autoanticuerpos. Además, a la variabilidad de la tasa de ETEv contribuye la heterogeneidad en el diseño de los estudios realizados^{2,7}.

Factores de riesgo relacionados con la gestación

Entre los factores de riesgo asociados se encuentran el parto mediante cesárea, las técnicas de reproducción asistida, la preeclampsia y los procesos infecciosos asociados. La cesárea incrementa el riesgo de ETEv posparto en comparación con el parto vaginal, y se ha reportado un riesgo aún mayor en caso de procedimientos urgentes respecto a la cesárea electiva. Por otro lado, el mecanismo fisiopatológico de la ETEv en el contexto de la fecundación *in vitro* se ha relacionado con los niveles suprafisiológicos de estrógenos durante la estimulación ovárica^{6,8}.

En cuanto a la preeclampsia, aunque los mecanismos subyacentes no están del todo claros, parece que la alteración en la expresión de factores antiangiogénicos y la disfunción endotelial consiguiente conducen a una situación protrombótica. En estas pacientes, los datos reportados en la literatura muestran una asociación con el riesgo de trombosis en el posparto, pero no en el periodo antenatal.

Por último, las infecciones, a través de mecanismos relacionados con la activación de la inflamación, la liberación de citocinas proinflamatorias, el incremento del estrés oxidativo, la activación y la agregación plaquetarias, y la disfunción endotelial, incrementan el riesgo trombótico. La corioamnionitis intraparto y las infecciones del tracto urinario se han asociado a un incremento del riesgo de ETEv posparto y durante el periodo antenatal, respectivamente^{6,8}.

Interacción de los factores de riesgo de ETEv durante la gestación y el posparto

La posibilidad de que los factores de riesgo individuales influyan en el riesgo de ETEv posparto durante periodos de tiempo diferentes tiene implicaciones clínicas, principalmente en lo que respecta a la duración óptima

de la trombopprofilaxis posparto^{1,4}. En cuanto a la combinación de factores de riesgo, se desarrolló un modelo de predicción del riesgo de ETEv posparto empleando los datos de más de 400.000 partos en el Reino Unido, que fue validado externamente utilizando los datos de una cohorte sueca de partos⁹. En el modelo final, los indicadores que mostraban una asociación más fuerte fueron la cesárea, la muerte fetal, las venas varicosas, la preeclampsia y la eclampsia, las infecciones y la patología médica concomitante. Sin embargo, una de las limitaciones de esta herramienta es que su uso no se recomienda en pacientes con trombofilia^{1,4}.

Estratificación del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y trombopprofilaxis

Cuando se evalúan los factores de riesgo de ETEv asociados al embarazo, estos suelen ser múltiples, especialmente durante el periodo posparto. La obesidad, la edad ≥ 35 años y el parto mediante cesárea son los más frecuentes, observándose cada uno de ellos en más de un 30% de los casos. Más de un 75% de las mujeres presentan al menos un factor de riesgo y el 40% presentan ≥ 2 factores, y casi en el 20% de las pacientes todos los factores de riesgo ocurrieron durante el parto y el periodo posparto¹⁰.

Dado que el mayor riesgo de ETEv se observa en mujeres con antecedentes de ETEv y en aquellas con factores de riesgo durante el periodo posparto, con una incidencia máxima en las 3 semanas posteriores al fin de la gestación, cabría esperar que la trombopprofilaxis farmacológica fuese una estrategia de prevención efectiva^{1,2,4}. Sin embargo, los estudios concluyen que la evidencia actual en la que basar las recomendaciones de llevar a cabo una profilaxis antitrombótica farmacológica durante la gestación es todavía insuficiente¹¹. No obstante, los resultados del estudio Highlow mostraron que, en mujeres con antecedentes de ETEv, el riesgo de recurrencia en el periodo posparto era mayor en las que recibían dosis bajas de heparina de bajo peso molecular (HBPM) que en aquellas que recibían dosis intermedias¹².

La ausencia de un sistema consensuado de cuantificación del riesgo, teniendo en cuenta que la mayoría de las herramientas disponibles no han sido validadas para su uso durante el embarazo, dificulta el consenso sobre qué pacientes presentan un riesgo de ETEv suficientemente alto como para recomendar trombopprofilaxis farmacológica¹³. Esta circunstancia condiciona

Tabla 1. Recomendaciones de trombopprofilaxis farmacológica según las guías internacionales

Tipo trombofilia	Historia familiar 1.º grado	ACOG		ACCP		ASH		RCOG	
		A	P	A	P	A	P	A	P
Déficit AT	Negativa	NO	SÍ*	NO	NO	NO	NO	SÍ	SÍ†
	Positiva	SÍ	SÍ*	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ†
Déficit proteína C/déficit proteína S	Negativa	NO	NO/SÍ‡	NO	NO	NO	NO	SÍ§	SÍ†
	Positiva	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ§	SÍ†
Heterocigoto FV Leiden/G20210A protrombina	Negativa	NO	NO/SÍ‡	NO	NO	NO	NO	NO/SÍ‡	NO/SÍ‡
	Positiva	NO/SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO/SÍ‡	SÍ†
Heterocigoto compuesto FV Leiden/G20210A protrombina	Negativa	SÍ*	SÍ*	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ§	SÍ†
	Positiva	SÍ*	SÍ*	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ§	SÍ†
Homocigoto FV Leiden/G20210A protrombina	Negativa	SÍ*	SÍ*	NO	SÍ*	SÍ¶	SÍ	SÍ§	SÍ†
	Positiva	SÍ*	SÍ*	SÍ*	SÍ*	SÍ	SÍ	SÍ§	SÍ†
Anticuerpos antifosfolípido/síndrome antifosfolípido	-	NO/SÍ‡	NO/SÍ‡	SÍ**	-	-	-	SÍ††	SÍ
ETEv previa idiopática o asociada a estrógenos	-	SÍ	SÍ†	SÍ	-	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ†
ETEv previa secundaria	-	NO	NO/SÍ‡	SÍ	-	NO	-	NO/SÍ‡	SÍ†
ETEv recurrente sin anticoagulación a largo plazo	-	SÍ*	SÍ*	SÍ	-	-	-	SÍ§	-
ETEv recurrente con anticoagulación a largo plazo	-	SÍ	SÍ††	-	-	-	-	SÍ§	SÍ††
Cesárea	-	-	NO/SÍ‡	-	NO/SÍ‡	-	-	-	SÍ
IMC ≥ 40 kg/m²	-	NO	NO/SÍ‡	-	-	-	-	-	SÍ

*Sin antecedente personal y/o familiar: dosis profilácticas o intermedias de HBPM; con antecedente personal de TVP o historia familiar: Dosis profilácticas, intermedias y/o ajustadas de HBPM durante 6 semanas.

†Profilaxis con HBPM durante 6 semanas postparto.

‡Profilaxis si factores de riesgo adicionales.

§Valorar de manera individualizada profilaxis con HBPM.

¶Homocigosis FV Leiden: profilaxis con HBPM / Homocigosis G20210A protrombina con historia familiar negativa: vigilancia.

**Si criterios clínicos y de laboratorio de SAF: Dosis profilácticas o intermedias de HBPM combinadas con dosis bajas de aspirina.

††Profilaxis antenatal durante toda la gestación con HBPM si AAF + y 3 factores de riesgo, desde semana 28 si AAF + y 2 factores de riesgo.

‡‡Reiniciar tratamiento anticoagulante oral previo a gestación (tener en cuenta lactancia).

A: antenatal, AAF: anticuerpos antifosfolípido, ACCP: American College of Chest Physicians, ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists, ASH: American Society of Hematology, AT: antitrombina, P: postparto, RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynecologists, SAF: síndrome antifosfolípido.

Adaptado de: Piacquadro M, Paidas MJ. *Current Obstetrics and Gynecology Reports* 2025; 14: 3.

una importante variabilidad en las recomendaciones de las guías internacionales¹³⁻¹⁷ (Tabla 1).

La guías europeas y norteamericanas difieren respecto a qué mujeres son candidatas a trombopprofilaxis farmacológica y a la duración de la profilaxis posparto, y aunque el anticoagulante de elección durante la gestación y el postparto es la HBPM, la dosis óptima no está clara^{3,13} (Tabla 2). Según las guías del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), solo las pacientes de alto riesgo de ETEv reciben trombopprofilaxis farmacológica, lo que supone que un 7% de las gestantes reciben profilaxis con HBPM, frente a un 37% aplicando las guías del Royal

College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)²⁰. Diversos estudios han reportado datos similares en mujeres tras una cesárea, de las que más del 80% requerirían profilaxis con HBPM según las guías RCOG, un 1% según las guías ACOG, en torno a un 60% según las guías de la Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), un 75% según las guías de la Society of Obstetric Medicine Australia and New Zealand (SOMANZ) y un 15-35% según las guías del American College of Chest Physicians (ACCP)^{3,21}. Un aspecto que debe tenerse en cuenta antes de plantear un uso más generalizado de la trombopprofilaxis farmacológica es el riesgo de hemorragia

Table 2. Comparativa de regímenes de dosis de enoxaparina y duración recomendada según diferentes guías internacionales

ACOG	ACCP	ASH	RCOG		SOCG		SOMANZ	
Régimen	Frecuencia		Peso	Régimen	Régimen	Frecuencia	Peso	Régimen
Profiláctica	40 mg/24 h	Dosis profilácticas, intermedias y terapéuticas de HBPM, pero no se especifica régimen de dosis	< 50 kg	20 mg/24 h	Profiláctica	40 mg/24 h o 30 mg/12 h (obesidad: 60 mg/24 h)	< 50 kg	20 mg/24 h
			50-90 kg	40 mg/24 h			50-90 kg	40 mg/24 h
			91-130 kg	60 mg/24 h*			91-130 kg	60 mg/24 h*
Intermedia	40 mg/12 h		131-170 kg	80 mg/24 h*	Intermedia	80 mg/24 h o 40 mg/12 h	131-170 kg	80 mg/24 h*
			> 170 kg	0,6 mg/kg/24 h*			> 170 kg	0,5 mg/kg/24 h*
			Profilaxis altas dosis (50-90 kg)	40 mg/12 h				
Terapéutica	1 mg/kg/12 h		Terapéutica	1 mg/kg/12 h	Terapéutica	1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/24 h	Profilaxis altas dosis (50-130 kg)	80 mg/24 h
							Terapéutica [§]	1 mg/kg/12 h 1,5 mg/kg/24 h
Duración: 6-8 semanas posparto		Duración: 6 semanas posparto	Duración: 6 semanas (o 10 días ¹) posparto		Duración: 6 semanas (o 14 días [†]) posparto		Duración: 6 semanas (o ≥ 5 días [¶]) posparto	

*Puede administrarse cada 12 h.

¹Mínimo 10 días posparto en caso de riesgo intermedio¹⁷.

[†]Durante hospitalización o hasta 14 días posparto si factores de riesgo transitorios antenatales o intraparto¹⁸.

[§]Antenatal: 1 mg/Kg/12 h, Postnatal: 1,5 mg/Kg/24 h.

[¶]Mínimo 5 días si cesárea urgente o si factores de riesgo asociados¹⁹.

SOCG: Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, SOMANZ: Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand.

posparto y otros efectos adversos, así como el incremento del coste asociado, especialmente en ausencia de una evidencia clara¹³.

Por último, dentro de las estrategias de prevención secundaria se encuentran los métodos de profilaxis mecánica, empleados como tratamiento adyuvante de la trombopprofilaxis farmacológica o cuando ésta se encuentra contraindicada. En la actualidad, la evidencia acerca de la eficacia de los métodos de compresión (medias o dispositivos de compresión neumática intermitente) en pacientes obstétricas es escasa, pero su eficacia ha sido demostrada en población quirúrgica no obstétrica. Sin embargo, existen varios estudios que demuestran la baja adherencia a este tipo de dispositivos en población obstétrica¹³.

Conclusiones

- La ETEv es la principal causa de mortalidad materna en los países desarrollados y, a pesar de que su fisiopatología está bien documentada, la evidencia científica de calidad acerca de su óptimo manejo preventivo es escasa.
- La estratificación del riesgo trombótico es prioritaria dentro de la estrategia de prevención de la ETEv, y se recomienda su realización de manera basal, a lo largo de la gestación y en el periodo posparto. Es primordial clasificar los factores de riesgo según la fuerza de su asociación con la ETEv.
- En la actualidad, las estrategias de profilaxis se basan en estudios observacionales, opiniones de expertos y la extrapolación de datos procedentes de población no obstétrica.
- Aunque la evidencia es insuficiente para confirmar que la trombopprofilaxis farmacológica reduce el riesgo de ETEv asociada a la gestación, hay datos que apoyan el tratamiento óptimo de las mujeres con antecedente de ETEv, aunque la dosis posparto no está bien definida.
- En ausencia de datos procedentes de ensayos clínicos a gran escala, los estudios observacionales basados en registros poblacionales que apliquen protocolos fundamentados en las guías de recomendación disponibles en la actualidad permitirán esclarecer las diferencias sobre la eficacia y la seguridad de la profilaxis farmacológica en la ETEv asociada a la gestación.

Referencias

1. O'Rourke E, Faryl R, Blondon M, Middeldorp S, Ni Ainle F. VTE risk assessment and prevention in pregnancy. *Hamostaseologie*. 2024;44:218-25.
2. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, thrombosis and thromboprophylaxis in pregnancy: for what and whom. *Hamostaseologie*. 2022;42:54-64.
3. Ephraums S, Dasgupta A, Korah S, Pasupathy D, Seebo S. A comparison of international clinical practice guidelines for postpartum venous thromboembolism prophylaxis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25:150.
4. Lufti A, O'Rourke E, Crowley M, Craig E, Worrall A, Kevane B, et al. VTE risk assessment, prevention and diagnosis in pregnancy. *Thromb Res*. 2024;235:164-74.
5. Felis S, Marchese B, Gavini I. The latest evidence of risks and management of venous thromboembolism in pregnancy: a comprehensive review. *J Blood Disord Transfus*. 2023;14:S2.006.
6. Bukhari S, Fatima S, Barakat AF, Fogerty AE, Weinberg I, Elgendy IY. Venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period. *Eur J Intern Med*. 2022;97:8-17.
7. Edebiri O, Ni Ainle F. Risk factors, diagnosis and management of venous thromboembolic disease in pregnancy. *Breathe*. 2022;18:220018.
8. O'Shaughnessy F, O'Reilly D, Ni Ainle F. Current opinion and emerging trends on the treatment, diagnosis, and prevention of pregnancy-associated venous thromboembolic disease: a review. *Transl Res*. 2020;225:30-2.
9. Sultan AA, West J, Grainge MJ, Riley RD, Tata LJ, Stephansson O, et al. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *BMJ*. 2016;355:i6253.
10. O'Shaughnessy F, Donnelly JC, Bennett K, Damkier P, Ni Ainle F, Cleary BJ. Prevalence of postpartum venous thromboembolism risk factors in an Irish urban obstetric population. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1875-85.
11. Oakes MC, Reese M, Colditz GA, Stoll CRT, Hardi A, Arnold LD, et al. Efficacy of postpartum pharmacologic thromboprophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2023;141:697-710.
12. Bistervels IM, Buchmüller A, Wiegers HMG, Ni Ainle F, Tardy B, Donnelly J, et al. Intermediate-dose versus low-dose low molecular weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open label, multicenter, randomized, controlled trial. *Lancet*. 2022;400:1777-87.
13. Piacquadio M, Paidas MJ. Venous thromboembolism prophylaxis in pregnancy: why are the US and European guidelines so different? Recent studies and clinical insights. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2025;14:3.
14. James ABM, Kaimal A: in collaboration with American College of Obstetricians and gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132:e1-17.
15. Bates SMGI, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Antithrombotic therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e691S-e736S.
16. Bates SMRA, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, Vázquez SR, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018;2:3317-59.
17. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *RCOG Green-top Guideline N° 37a*. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2015.
18. Chan WS, Rey Y, Kent NE; VTE in Pregnancy Guideline Working Group. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36:527-53.
19. Queensland Clinical Guidelines. Venous thromboembolism (VTE) in pregnancy and the puerperium. Guideline MN20. 9-V7-R25. Queensland Health 2020. Disponible en: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>.
20. Gassmann N, Viviano M, Righini M, Fontana P, Martínez de Tejada B, Blondon M. Estimating the risk threshold used by guidelines to recommend postpartum thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2021;19:452-9.
21. Palmerola KLDAM, Brock CO, Friedman AM. A comparison of recommendations for pharmacological thromboembolism prophylaxis after caesarean delivery from three major guidelines. *BJOG*. 2016;123:2157-62.

Papel de ADAMTS13 en la recaída de la púrpura trombocitopénica trombótica

Maribel Díaz-Ricart*, Ana B. Moreno-Castaño, Júlía Martínez-Sánchez, Marc Pino, Patricia Molina y Ginés Escolar

Unidad de Hemostasia y Eritropatología, Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic, Barcelona, España

Introducción

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es un trastorno trombótico causado por trombos microvasculares generalizados, compuestos por plaquetas y factor de Von Willebrand (FVW). Este trastorno se asocia a una deficiencia de la metaloproteasa que escinde el FVW, la ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloprotease with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13*), con la consiguiente acumulación de multímeros ultragrandes del FVW (ULVWF, *UltraLarge Von Willebrand Factor*) en el plasma. Los ULVWF, a diferencia de las formas plasmáticas del FVW, se unen espontáneamente a la glucoproteína (GP) Ib α plaquetaria, un componente del complejo GPIb-IX-V de la plaqueta, responsable del primer contacto plaquetario. Ello resulta en la formación de agregados plaquetarios, causando trombocitopenia por consumo, anemia hemolítica microangiopática y, en ocasiones, daño orgánico¹. Constituye una emergencia médica que casi siempre resulta mortal si no se inicia rápidamente el tratamiento adecuado, con el que la tasa de supervivencia es superior al 90%.

La PTT se debe a una actividad muy deficiente (< 10%) de la proteasa ADAMTS13, aunque algunos pacientes pueden presentar niveles de actividad del 10-20%. La enzima ADAMTS13 es una proteasa plasmática que se definió inicialmente por su función como «proteasa que escinde el FVW»². La escisión a multímeros de menor tamaño impide la acumulación de ULVWF, especialmente

en zonas con alta tensión de cizallamiento (arteriolas y capilares pequeños), condición que provoca un cambio conformacional en los ULVWF exponiendo el sitio de escisión donde actúa ADAMTS13. Cuando la actividad de la proteasa está reducida, los ULVWF se depositan en la superficie endotelial, donde las plaquetas se adhieren y forman agregados.

La PTT puede ser inmunomediada (PTTi), debido a la presencia de autoanticuerpos contra ADAMTS13, o congénita (PTTc), causada por variantes patogénicas en el gen *ADAMTS13*. La mayoría de los casos son PTTi³, que suele ser idiopática o estar asociada a enfermedad autoinmunitaria, embarazo, fármacos o infección, en particular por el virus de la inmunodeficiencia humana. La PTTc⁴ es una enfermedad autosómica recesiva causada por variantes en el gen *ADAMTS13* en homocigosis o heterocigosis compuesta, resultando en una deficiencia grave de la enzima. El gen *ADAMTS13* (OMIM 604134) tiene 31 exones y se encuentra en el cromosoma 9q34.2. Las variantes patogénicas causantes de PTTc con más frecuencia son de cambio de sentido (55%) o de cambio de marco de lectura (28%). Las variantes genéticas pueden dar lugar a defectos tanto cuantitativos como funcionales en la molécula de *ADAMTS13*.

El diagnóstico inicial de la PTT y las decisiones de tratamiento deben basarse en la historia clínica y la exploración del paciente, y serán apoyados por pruebas de laboratorio, incluyendo análisis de frotis

*Correspondencia:

Maribel Díaz-Ricart
E-mail: mdiaz@clinic.cat

Fecha de recepción: 06-07-2025
Fecha de aceptación: 06-08-2025
DOI: 10.24875/RHT.M25000081

Disponible en línea: 01-10-2025
Hemost Trombos. 2025;2(Supl 2):35-41
www.revistahemostasiaytrombosis.com

Tabla 1. Nomenclatura revisada en relación a la evolución de la púrpura trombocitopénica trombótica¹

Categoría	Resultado	Definición
Respuesta	Clínica	Recuento PLQ sostenido $> 150 \pm 3 \times 10^9/L$ $\pm$ LDH $< 1,5$ LSN Sin lesión orgánica isquémica nueva o progresiva.
Exacerbación	Clínica	Tras respuesta clínica y antes de remisión clínica: Recuento de plaquetas $< 150 \pm 10^9/L$ +/- lesión orgánica isquémica nueva o progresiva, dentro de los 30d post-interrupción tto. (RP o anti-FVW).
Remisión	Clínica ADAMTS13 parcial ADAMTS13 completa	Respuesta clínica sostenida sin RP ni anti-VWF durante 30d o remisión (parcial o completa) de ADAMTS13 (1°). Actividad ADAMTS13 $\geq 20\%$ -LIN Actividad ADAMTS13 $> LIN$
Recaída	Clínica ADAMTS13	Tras remisión clínica, PLT $< 150 \pm 10^9/L$, +/- nueva lesión orgánica isquémica. Confirmación con ADAMTS13 $< 10\%$. Tras remisión de ADAMTS13 (parcial/completa), ADAMTS13 $< 20\%$.
Refractariedad		Ausencia respuesta clínica al tto. inicial (raro con Capla)

LSN: límite superior de normalidad; LIN: límite inferior de normalidad; tto: tratamiento; 1°: lo que ocurra primero.

Tabla 2. Interpretación del resultado de la actividad ADAMTS13¹¹

Actividad ADAMTS13	Valor de actividad ADAMTS13	Interpretación
Grave	$< 10\%$	Diagnóstico de PTT en el contexto clínico adecuado. No 100% sensible ni específico para PTT (ej.: sepsis y cáncer).
Muy baja	11-20%	Pacientes con PTT que han recibido transfusiones o tras RP. Pacientes con PTT.
Baja	21-60%	Pacientes hospitalizados con trastornos inflamatorios (sepsis, cáncer). Pacientes con PTT.
Normal	$> 60\%$	Valor sugestivo de una etiología de los hallazgos clínicos distinta a la PTT, con muy raras excepciones.

PTT: púrpura trombocitopénica trombótica.

sanguíneo, idealmente antes de recibir recambios plasmáticos o hemoderivados⁵. En pacientes con sospecha clínica intermedia o alta de PTT se recomienda el tratamiento empírico con recambios plasmáticos y corticosteroides, y se sugiere la administración temprana de caplacizumab (un nanoanticuerpo recombinante que inhibe la interacción del FVW con las plaquetas) mientras se esperan los resultados relacionados con la enzima ADAMTS13.

La PTT debe considerarse una enfermedad crónica, por lo que requiere seguimiento a largo plazo para identificar y controlar las secuelas físicas y psicológicas del paciente. Este seguimiento debe incluir la monitorización de los parámetros de la ADAMTS13, con especial atención a la actividad, con el fin de prevenir una recaída clínica posterior, que es relativamente frecuente. La [tabla 1](#) muestra la nomenclatura actualizada de las distintas etapas que pueden suceder desde el diagnóstico inicial de la PTT.

Características moleculares de ADAMTS13

La enzima ADAMTS13 tiene una estructura similar a la de otros miembros de la familia ADAMTS, compuesta por 14 dominios, incluyendo un dominio metaloproteasa de tipo repolisina/adamlisina, un dominio desintegrina, una repetición de tipo trombospondina (TSP1), un dominio espaciador (*spacer*) y rico en Cys característico. La parte carboxi-terminal de la proteasa contiene siete repeticiones TSP1 adicionales y dos dominios CUB⁶. Cada dominio desempeña una función diferente, siendo los dominios CUB y *spacer* particularmente importantes en la PTT. Mientras que el dominio *spacer* y el dominio desintegrina son responsables de la unión de ADAMTS13 al dominio A2 del FVW cuando este se encuentra desplegado, los dominios TSP1 adicionales y los CUB permiten la unión al FVW en su conformación cuaternaria globular y en condiciones reológicas⁷.

Aunque ADAMTS13 se libera como enzima activa, circula con una conformación cerrada a través de la interacción de los dominios CUB y *spacer*. Cuando el FVW se une a ADAMTS13, la proteasa cambia su configuración y se activa. ADAMTS13 circula con una conformación plegada en los individuos sanos, mientras que su conformación permanece abierta en el 78% de los pacientes con PTT en remisión y en el 92% de aquellos con PTT aguda⁸.

ADAMTS13 se sintetiza principalmente en el área intersticial de las células estrelladas hepáticas y en pequeñas cantidades en las células endoteliales, megacariocitos, plaquetas, podocitos renales y células

epiteliales tubulares. ADAMTS13 derivada del endotelio puede escindir los ULVWF recién formados, lo que contribuye al mantenimiento de una superficie celular libre de FVW hiperadhesivo. La vida media plasmática es de 2 a 3 días, con un 3-5% de la proteasa circulante unida al FVW. Su actividad está regulada por distintos factores, entre los que destacan: 1) la tensión de cizallamiento presente en la microcirculación, que permite que el FVW se despliegue y exponga su dominio A2 para la unión de ADAMTS13; 2) el factor VIII, que potencia la actividad proteolítica de ADAMTS13 al afectar la interacción de los dominios A1A2A3 tras la unión de ADAMTS13 y FVW bajo fuerzas de cizallamiento; y 3) la GPIIb α , que aumenta la función de ADAMTS13 al exponer el dominio A2 del FVW cuando se une al dominio A1. Bajo condiciones de alta tensión de cizallamiento, como ocurre en la microcirculación o después de la formación de un trombo, el FVW experimenta cambios conformacionales que despliegan su dominio A2, haciendo accesible el sitio de escisión de ADAMTS13, que actúa en el enlace Tyr1605-Met1606⁹.

Aspectos preanalíticos

La muestra óptima para la determinación de los parámetros de la ADAMTS13 es el plasma pobre en plaquetas (PPP) obtenido por centrifugación ($\times 2000$, 15 min a temperatura ambiente) de una muestra de sangre recogida en citrato (0,109 M citrato sódico) como anticoagulante. El potencial uso de muestras de suero o plasma pobre en plaquetas de sangre anticoagulada con heparina debe ser comprobado por los laboratorios. Dada la importancia de la presencia de cationes divalentes en la función de ADAMTS13, deben descartarse las muestras de plasma pobre en plaquetas obtenidas de sangre anticoagulada con EDTA. La activación plaquetaria, la presencia de proteasas y los cambios en las condiciones del tampón de ensayo, entre otros factores, pueden afectar la actividad de ADAMTS13¹⁰.

Las muestras de sangre deben procesarse rápidamente tras su obtención para evitar activación celular y cambios en el plasma. Hay que descartar las muestras coaguladas o que contengan agregados plaquetarios. Si no pueden analizarse el mismo día de la extracción, las muestras deben almacenarse a -40°C . El envío de muestras a otro centro debe ser en hielo seco para evitar la descongelación lenta durante el transporte. Antes del análisis, las muestras congeladas deben descongelarse en baño María (37°C , 5-10 min) y mezclarse suavemente para la disolución total del crioprecipitado¹⁰. Las muestras ictericas pueden no ser

adecuadas para algunos tipos de ensayo, debido a interferencias en la medición de la absorbancia o a la atenuación de la señal de fluorescencia. Este problema puede solventarse con la incubación de la muestra con bilirrubina oxidasa antes de la medición de la actividad de ADAMTS13. La hemólisis, frecuente en pacientes con MAT, y la lipemia macroscópica, también pueden interferir con la determinación de la actividad de ADAMTS13.

Para el diagnóstico de PTT hay que obtener la muestra antes del inicio del recambio plasmático, aunque si se obtiene al inicio del tratamiento puede ser útil. Es importante que el laboratorio disponga de información sobre el momento de extracción de la muestra.

Parámetros de ADAMTS13

Los parámetros medibles de ADAMTS13 son la actividad, la presencia de autoanticuerpos y el antígeno. La medida de la actividad de ADAMTS13 y de la presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13 proporciona información importante para el diagnóstico de PTTi. Si bien estos resultados por sí solos nunca deben influir en la decisión de iniciar o suspender el tratamiento, pueden contribuir de manera significativa a confirmar el diagnóstico clínico. Estos valores no deben utilizarse de forma aislada y el inicio del tratamiento no se demorará en espera de los resultados en los pacientes con una sospecha clínica razonable de PTT, dado que el retraso puede tener consecuencias fatales¹¹.

Actividad de ADAMTS13

Los ensayos disponibles para la medida de la actividad de ADAMTS13 informan este resultado como porcentaje de la normalidad, basándose en individuos sanos. La interpretación de los resultados se muestra en la [tabla 2](#)¹¹. Una deficiencia grave de actividad de ADAMTS13 ($< 10\%$) respalda el diagnóstico clínico de PTT y lo confirma en pacientes con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia sin otra causa evidente. Sin embargo, la situación inversa no siempre es cierta: una actividad ADAMTS13 $\geq 10\%$ no descarta la posibilidad de PTT en personas con diagnóstico clínico de PTT.

TIPOS DE ENSAYOS PARA LA ACTIVIDAD DE ADAMTS13

Los ensayos más utilizados en la actualidad para cuantificar la actividad de ADAMTS13 consisten

básicamente en tres técnicas: ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA, *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET, *Fluorescence Resonance Energy Transfer*) y quimioluminiscencia. La mayoría utilizan como sustrato para ADAMTS13 un péptido del FVW de 73 aminoácidos (VWF73), que contiene el dominio A2 del FVW, lugar de escisión. Ello permite mejorar la sensibilidad, la especificidad y la reproducibilidad de la técnica, así como el tiempo de respuesta, dado que no requiere un tratamiento inicial, como ocurre con la molécula del FVW.

CONSIDERACIONES

El diagnóstico de PTT no debe basarse únicamente en la medición de la actividad de ADAMTS13, por los siguientes motivos¹²:

- La actividad de ADAMTS13 se basa en la capacidad de la enzima para escindir multímeros del FVW, pero la mayoría de los ensayos disponibles utilizan el péptido VWF73. Aunque la concordancia entre ensayos va mejorando, existen discrepancias entre ellos.
- La actividad de ADAMTS13 puede aumentar tras una transfusión o un recambio plasmático administrados antes de llegar al diagnóstico de PTT. Idealmente, la muestra debe obtenerse antes de la transfusión o del inicio del recambio plasmático, aunque existen evidencias de que la actividad de ADAMTS13 continúa siendo < 10% tras el primer o el segundo recambio plasmático en la mayoría de los pacientes.
- Unos valores de actividad de ADAMTS13 $\geq 10\%$ en pacientes con PTT, según criterios clínicos y sin diagnóstico alternativo, podrían ser consecuencia de la metodología utilizada:
 - El VWF73 no requiere desnaturalización para exponer el sitio de escisión, y además ninguna de las técnicas disponibles contempla la reología, condición indispensable para la función del FVW y la acción de ADAMTS13.
 - El valor de corte establecido para la actividad de ADAMTS13 es < 10%, ya que identifica a casi todos los pacientes con PTTi, pero podrían utilizarse otros valores para aumentar la sensibilidad o la especificidad.
 - Interferencias técnicas, como unos niveles altos de bilirrubina (> 20 mg/dl) o de hemoglobina libre, causados por hemólisis intravascular, e incluso la disociación ADAMTS13-autoanticuerpos durante la incubación *in vitro* del método, pueden afectar los resultados de los ensayos basados en FRET.
- La actividad de ADAMTS13 debe interpretarse en el contexto clínico:
 - Una disminución por debajo del 20% sin trombocitopenia ni otros hallazgos de PTT aguda tras la recuperación de un episodio de PTT se denomina recaída de ADAMTS13, que se asocia a un mayor riesgo de recaída clínica.
 - Si $\geq 10\%$ en un paciente con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia sin otra causa aparente, no debe ser la única justificación para suspender los recambios plasmáticos si se han iniciado basándose en las características clínicas.
 - Existen individuos sin PTT con una actividad < 10%, según el ensayo.
 - Algunos pacientes con PTT pueden presentar una actividad $\geq 10\%$.
 - Algunos pacientes recuperados de un episodio de PTTi presentan una actividad de ADAMTS13 persistentemente baja, a menudo (aunque no siempre) con un inhibidor de ADAMTS13 detectable, durante muchos años a pesar de estar clínicamente bien.
- Una mayor accesibilidad a los resultados de actividad de ADAMTS13 y de inhibidor anti-ADAMTS13 ayudará a establecer el diagnóstico rápido de PTTi.

Anticuerpos anti-ADAMTS13

En pacientes con PTTi, la deficiencia grave de actividad de ADAMTS13 se debe a la presencia de un autoanticuerpo contra la enzima. Los autoanticuerpos suelen ser de tipo IgG, dirigidos principalmente contra el dominio *spacer*. Los anticuerpos pueden actuar aumentando la eliminación plasmática de ADAMTS13 o inhibiendo la función de la molécula (comúnmente llamados inhibidores), aunque los autoanticuerpos dirigidos contra el dominio *spacer* suelen ser inhibidores.

DETECCIÓN DEL EFECTO INHIBIDOR

Es recomendable realizar un test de mezclas con plasma del paciente y plasma de individuos sanos. Si existen autoanticuerpos inhibidores presentes en la muestra del paciente, estos inhiben la actividad normal de ADAMTS13 en el plasma sano. El título del inhibidor se determina a partir del número de diluciones seriadas del plasma del paciente en plasma control, y se expresa

en unidades Bethesda (el recíproco de la dilución necesaria para neutralizar al inhibidor y llegar al 50% de la actividad residual de ADAMTS13 de la muestra control)¹³. Hay grupos que analizan la actividad ADAMTS13 en una mezcla 1:1 para comprobar la inhibición del plasma del paciente sobre el plasma control. Aunque existen estudios que correlacionan el título del inhibidor con la clínica del paciente y el grado de refractariedad, otros estudios no ven relación entre la potencia del inhibidor anti-ADAMTS13 y la gravedad del cuadro clínico, ni tampoco parece ser un buen predictor de supervivencia¹⁴.

ELISA PARA LA DETECCIÓN DE IgG anti-ADAMTS13

En el registro de PTT del Reino Unido, los estudios de mezclas mostraron la presencia de un inhibidor en el 78% de los casos de PTT. Utilizando técnicas de ELISA para detectar IgG anti-ADAMTS13 se identificó la presencia de anticuerpos en el 95%. Sin embargo, no siempre el inhibidor es detectable¹⁵.

CONSIDERACIONES

En ocasiones, la presencia de un anticuerpo anti-ADAMTS13 inhibidor no es detectable, lo cual puede ocurrir por varios motivos:

- Un título de inhibidor demasiado bajo para ser detectado *in vitro*.
- Un autoanticuerpo que reduce la estabilidad de la proteína ADAMTS13 o aumenta su eliminación plasmática, sin bloquear la actividad enzimática (inhibidor no neutralizante)¹⁶.
- El inhibidor podría haber sido neutralizado por ADAMTS13 o anticuerpos antiidiotipo presentes en transfusiones de hemoderivados.
- El paciente presenta PTTc.

Antígeno de ADAMTS13

Aunque no es un parámetro de ADAMTS13 que se evalúe sistemáticamente, la cuantificación del antígeno puede ser útil en aquellos casos en los que la actividad es nula y no se detecten anticuerpos anti-ADAMTS13. La técnica utilizada es ELISA y existen varios formatos disponibles comercialmente. En teoría, su determinación podría ayudar a comprobar si las alteraciones congénitas afectan la expresión de la proteína o su actividad funcional. Sin embargo, existen casos de PTTc en los que los niveles de antígeno son normales. Por otra parte, puede ocurrir que sea indetectable en

individuos con PTTi hasta la recuperación de la actividad, ya sea por interferencia técnica con los anticuerpos anti-ADAMTS13 del paciente o porque los anticuerpos del paciente promuevan la eliminación plasmática de ADAMTS13.

ADAMTS13 en la recaída de la púrpura trombocitopénica trombótica

La recaída de ADAMTS13 se define por una actividad de ADAMTS13 < 20% tras la recuperación (Tabla 1). Ello se asocia a un mayor riesgo de recaída clínica y, generalmente, se recomienda iniciar rituximab preventivo.

La actividad de ADAMTS13 se evalúa tras la interrupción del recambio plasmático, semanalmente durante el primer mes y luego se amplía según los resultados (Fig. 1). Las recomendaciones de George y Cuker¹⁷, según el resultado de la actividad de ADAMTS13, son las siguientes:

- $\geq 60\%$: repetir la medición 1 mes después. Si es normal, repetir la medición a los 2 meses y luego a intervalos de 3 meses durante los primeros 2 años tras la remisión, ya que la recaída es más común en este periodo. Si todas estas mediciones han sido normales, repetirla una vez al año.
- $< 40\%$: reanudar las mediciones mensuales o con más frecuencia si el paciente ha presentado un episodio agudo extremadamente complicado o múltiples episodios agudos. Si disminuye a $< 20\%$, considerar el uso de rituximab preventivo para reducir el riesgo de recaída clínica.
- 40-60%: no es normal, pero probablemente está por encima del riesgo de recaída. En estos casos, se mide la actividad a intervalos de 3 meses. Las deficiencias leves o los valores *borderline* pueden predecir un riesgo de eventos trombóticos distintos de la PTT, como ictus o enfermedad cardiovascular.

En la actualidad, el riesgo de recaída en la remisión se establece en función de la actividad de ADAMTS13¹⁸. De hecho, este parámetro de la enzima se utiliza no solo para evaluar el riesgo de recaída, sino también para establecer la indicación de iniciar tratamiento preventivo con rituximab en la remisión con el fin de prevenir una recaída clínica¹. Por otra parte, la presencia de ADAMTS13 en plasma con su conformación molecular abierta parece ser una característica exclusiva de la PTTi, incluso en la remisión y aun cuando la actividad de ADAMTS13 sea $> 50\%$ ¹⁹. Por este motivo, la medida de la conformación de ADAMTS13 en la remisión se postula como el mejor parámetro para predecir el riesgo de recaída de la PTTi, también en pacientes

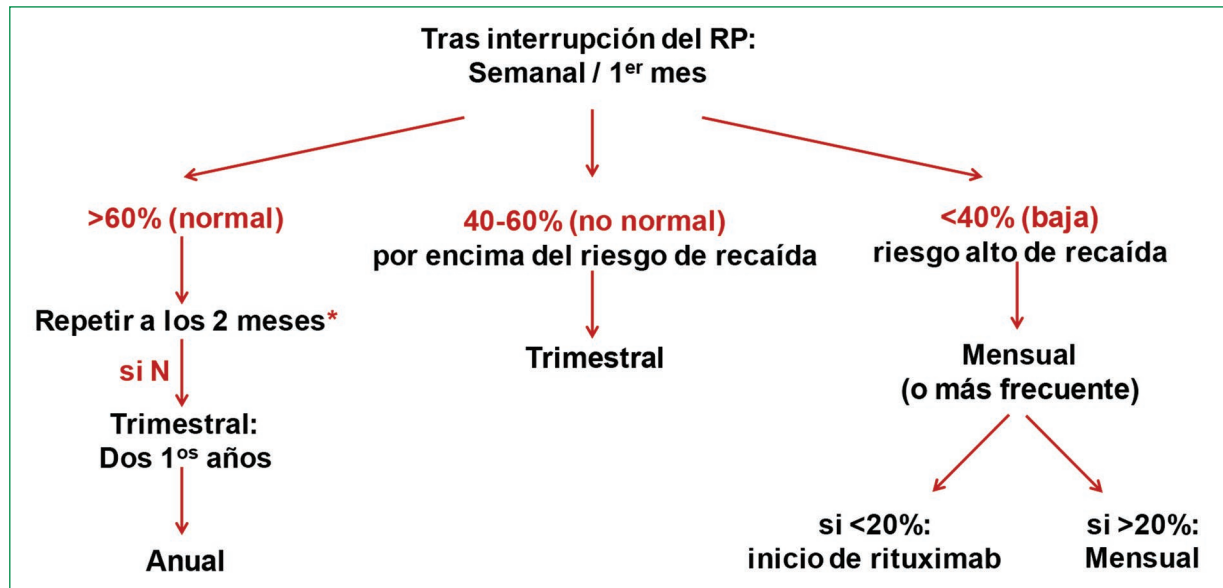


Figura 1. Frecuencia de las determinaciones de la actividad (y de la presencia de inhibidor) de ADAMTS13¹⁷. N: normal; RP: recambio plasmático. *Si no es normal, ir a los supuestos de la derecha.

con actividad de ADAMTS13 normal y antes de que la presencia de autoanticuerpos sea detectable²⁰.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que una actividad de ADAMTS13 < 10% no es suficiente para la aparición de un episodio de PTT²¹. Un ejemplo claro de esta afirmación es la PTTc, con ausencia total de actividad de ADAMTS13 a lo largo de toda la vida. No todos los pacientes con PTTc presentan un episodio agudo en edades tempranas y el debut puede ser tardío. Por ello, debe coexistir un segundo detonante para que se produzca el episodio agudo de PTT, como un embarazo, un proceso inflamatorio, una enfermedad autoinmunitaria, una vacunación, una cirugía o una infección, como factores ambientales, pero también se han hipotetizado causas genéticas que afectan a genes distintos. El seguimiento del paciente con PTT debe ser especialmente estrecho frente a la existencia de estas causas que, junto con los datos de ADAMTS13, facilitarán la predicción de la recaída clínica.

Se han postulado otros factores no relacionados directamente con ADAMTS13 que podrían estar involucrados en la aparición de nuevos episodios de PTT²¹: una proporción elevada de multímeros del FVW de alto peso molecular en relación a los de bajo peso molecular en la remisión, la activación del complemento y la presencia de ULVWF circulantes que pueden no siempre correlacionarse con la actividad de ADAMTS13.

Puntos clave

- La actividad de la enzima ADAMTS13 es el parámetro más útil para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con PTT.
- El test de mezclas ayuda a comprobar la presencia de un anticuerpo anti-ADAMTS13 con actividad inhibitoria.
- Gracias a los tratamientos administrados en la fase aguda de la PTT (rituximab, caplacizumab), en la actualidad el riesgo de refractariedad es menor, pero algunos pacientes presentan enfermedad refractaria y otros pacientes sufren una o más recaídas clínicas.
- La PTT debe ser considerada una enfermedad crónica: los pacientes requieren seguimiento de por vida e intervención rápida ante el primer signo de recaída con inmunosupresión profiláctica en la remisión.
- Una actividad de ADAMTS13 baja no es suficiente para desencadenar un episodio agudo; existen otros factores que hay que tener en cuenta en el seguimiento de los pacientes.
- En los pacientes con PTTi o PTTc existe un mayor riesgo de complicaciones vasculares a medio y largo plazo.

Financiación

Este estudio recibió una ayuda de la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) de la Generalitat de Catalunya (2021-SGR-01118).

Referencias

1. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood*. 2021;137:1855.
2. Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem*. 2001;276:41059-63.
3. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1998;339:1585-94.
4. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001;413:488-94.
5. Scully M, Rayment R, Clark A, Westwood JP, Cranfield T, Gooding R, et al.; BSH Committee. A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2023;203:546-63.
6. Shelat SG, Ai J, Zheng XL. Molecular biology of ADAMTS13 and diagnostic utility of ADAMTS13 proteolytic activity and inhibitor assays. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:659-72.
7. Crawley JTB, de Groot R, Xiang Y, Luken BM, Lane DA. Unraveling the scissile bond: how ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 2011;118:3212-21.
8. Roose E, Schelpe AS, Joly BS, Peetermans M, Verhamme P, Voorberg J, et al. An open conformation of ADAMTS13 is a hallmark of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2018;16:378-88.
9. Masias C, Cataland SR. The role of ADAMTS13 testing in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies and thrombosis. *Blood*. 2018;132:903-10.
10. Mackie I, Mancini I, Muia J, Kremer Hovinga J, Nair S, Machin S, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13. *Int J Lab Hematol*. 2020;42:685-96.
11. George JN. Measuring ADAMTS13 activity in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: when, how, and why? *Transfusion*. 2015;55:11-3.
12. George JN. The importance of clinical judgment for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2017;57:2558.
13. Vendramin C, Thomas M, Westwood JP, Scully M. Bethesda assay for detecting inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *TH Open*. 2018;2:e329-33.
14. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017;1:590-600.
15. Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol*. 2008;142:819-26.
16. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115:1500-11.
17. George JN, Cuker A. Immune TTP: management after recovery and treatment of refractory or relapsed disease. Up-to-date; 2025.
18. Jin M, Casper TC, Cataland SR, Kennedy MS, Lin S, Li YJ, et al. Relationship between ADAMTS13 activity in clinical remission and the risk of TTP relapse. *Br J Haematol*. 2008;141:651-8.
19. Roose E, Schelpe AS, Tellier E, Sinkovits G, Joly BS, Dekimpe C, et al. Open ADAMTS13, induced by antibodies, is a biomarker for subclinical immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2020;136:353-61.
20. Prasannan N, Dragunaite B, Subhan M, Thomas M, de Groot R, Singh D, et al. Peak ADAMTS13 activity to assess ADAMTS13 conformation and risk of relapse in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2024;143:2644-53.
21. Cataland SR. Relapse and iTTP: beyond the ADAMTS13 activity. *Blood*. 2025;143:2567-8.

¿Hasta dónde hemos llegado en la protección hemostática?

Pedro P. García-Lázaro*, Julio Zatta-Cóndor y Sebastián Bedoya-Vidal

Servicio de Hematología, Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, La Esperanza, Perú

Objetivo de desarrollo sostenible 3: salud y bienestar

En el año 2015, la Asamblea General de las Naciones Unidas aprobó los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible, entre los cuales el número 3, de salud y bienestar, recalca la cobertura sanitaria universal y el acceso a medicamentos seguros¹. En el año 2020, en Perú se aprobó la Política Nacional Multisectorial de Salud al 2030 «Perú País Saludable», que va en el mismo sentido de los Objetivos².

Desarrollo del tratamiento de la hemofilia

El mayor hito en el tratamiento de la hemofilia A ocurrió en 1965, con el descubrimiento del crioprecipitado. Subsecuentemente, con la fabricación de los concentrados de factores VIII y IX liofilizados fue posible la terapia en el hogar, lo que se asoció con una mejora de la calidad de vida³. Desafortunadamente, en los años 1970 y 1980, e inicios de la década de 1990, miles de pacientes con hemofilia en el mundo fueron infectados con los virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis C asociados a derivados plasmáticos⁴. El segundo gran hito en el desarrollo del tratamiento actual de la hemofilia fue la introducción de productos recombinantes, libres de la transmisión de patógenos en la sangre, disponibles en 1992 para la hemofilia A y en 1997 para la hemofilia B⁴.

Profilaxis farmacológica de la hemofilia

El manejo de la hemofilia es complejo. El objetivo primordial de la profilaxis es reducir las complicaciones. Es muy importante el papel de un equipo multidisciplinario y la creación de centros integrales de tratamiento de la hemofilia. Estos fueron establecidos en los Estados Unidos de América a mediados de 1970; en Latinoamérica también existen, excepto en Bolivia⁵.

En esta revisión vamos a considerar principalmente la guía de la Federación Mundial de Hemofilia⁶, las guías españolas⁷ y la guía de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)⁸ con su metodología GRADE. Todas ellas fueron elaboradas durante la pandemia de COVID-19.

Las tres guías recomiendan que la profilaxis es mejor que la terapia a demanda⁶⁻⁸. Referente a usar emicizumab o concentrados de factor VIII, señalan que las dos alternativas son eficaces, pero el emicizumab tiene menor carga de tratamiento, ya que es de administración subcutánea y con una frecuencia de 1 a 4 semanas. De igual modo, al comparar los concentrados de factor VIII de vida media estándar con los de vida media extendida, las guías indican que ambos son eficaces, pero el factor VIII recombinante de vida media extendida ofrece una menor carga de tratamiento, dado que las inyecciones son menos frecuentes y alcanzan niveles más altos de

*Correspondencia:

Pedro P. García-Lázaro

E-mail: pedro.peterone99@gmail.com

Fecha de recepción: 06-07-2025

Fecha de aceptación: 06-08-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000056

Disponible en línea: 01-10-2025

Hemost Trombos. 2025;2(Supl 2):42-44

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/>).

factor VIII. En entornos con recursos limitados se sugiere la profilaxis con concentrados de factor VIII a dosis bajas en lugar del tratamiento episódico⁸. Cuando se compara el inicio de la profilaxis con derivados plasmáticos y recombinantes de vida media estándar, la guía de la ISTH⁸ sugiere iniciar con derivados plasmáticos. Esto se debe al menor riesgo de desarrollo de inhibidores, aunque es una cuestión controvertida. El factor VIII de vida media extendida no fue evaluado en esta recomendación. En un consenso brasileño, que usó el método Delphi, se concluyó que, si tuvieran disponible en su país el factor VIII recombinante de vida media extendida, mejoraría la adherencia y la calidad de vida, sin comprometer la eficacia ni la seguridad⁹. En el Perú no ha sido aprobado el emicizumab para profilaxis de la hemofilia A sin inhibidores¹⁰, pero sí el factor VIII recombinante de vida media extendida¹¹.

En la profilaxis para la hemofilia B, la guía de la ISTH sugiere usar derivados plasmáticos de factor IX o concentrados recombinantes de factor IX de vida media estándar o de vida media extendida.

En los pacientes con hemofilia A con inhibidores, la guía de la ISTH⁸ recomienda usar como profilaxis emicizumab sobre los agentes puente. Las guías españolas⁷ sugieren lo mismo y mencionan que en numerosos ensayos se han demostrado tasas anualizadas de sangrado inferiores a las reportadas en pacientes sin inhibidor en profilaxis con factor VIII y en pacientes con inhibidor con o sin tratamiento profiláctico con agentes puente. Además, remarcan que se debe preferir el factor VII recombinante en caso de que el paciente haya estado recibiendo emicizumab como profilaxis, dado que hay mayor riesgo de trombosis y microangiopatías trombóticas con el complejo protrombínico activado.

Terapia farmacológica de la hemofilia con sangrado

La valoración adecuada del sangrado y su tratamiento precoz con concentrados de factores son fundamentales para evitar las secuelas. El establecimiento de protocolos multidisciplinarios con los servicios de urgencias, adonde pueden acudir los pacientes para una primera evaluación del sangrado, es de gran utilidad. No existen recomendaciones sobre si es mejor usar recombinantes, derivados plasmáticos o de vida media extendida. La United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation publicó unas recomendaciones sobre el manejo de la hemofilia en emergencias; sugiere que el

tiempo máximo entre la llegada al hospital y la evaluación clínica no debe exceder los 15 minutos, y si se requiere tratamiento para el sangrado, el tiempo máximo para su entrega no debe exceder los 30 minutos¹².

Accesibilidad de los pacientes con hemofilia a los fármacos en Latinoamérica

Según una pequeña encuesta realizada a colegas hematólogos de Latinoamérica, referente a la accesibilidad de los concentrados de factores VIII y IX, ya sea derivados plasmáticos o recombinantes de vida media estándar, el 100% sí tienen acceso, el 71,4% tienen acceso al factor VIII de vida media extendida, el 85% tienen acceso al emicizumab, el 57,1% tienen acceso al factor IX recombinante de vida media estándar y el 28,6% al de vida media extendida. En 6 de 8 países está disponible el factor VII recombinante y en 7 de 8 países es accesible el complejo protrombínico activado. Venezuela cuenta con médicos hematólogos con excelentes conocimientos, pero por la situación actual del país la mayoría de los pacientes no tienen acceso a los concentrados de factor y deben recurrir al uso de hemocomponentes, como el plasma fresco congelado y los crioprecipitados¹³. Por otro lado, la terapia génica, el fitusirán, el marstacimab y el concizumab no están disponibles en Latinoamérica.

Consideraciones finales

La hemofilia amerita un enfoque multidisciplinario. Las guías deben ser actualizadas periódicamente; sin embargo, hay que recalcar el mérito de haber sido elaboradas durante la pandemia de COVID-19. Se sugiere que la guía de la ISTH debería agregar recomendaciones sobre el manejo en caso de hemorragias.

La guía de la Federación Mundial de Hemofilia y las guías españolas deben considerar el uso de la metodología GRADE para sus recomendaciones. Ello permitirá dar énfasis en las áreas en las que es necesario realizar más estudios, así como establecer unas recomendaciones con mejor evidencia, que podrán servir de sustento para países de Latinoamérica. Ha quedado demostrado que la profilaxis es mucho mejor que la terapia a demanda. La siguiente tarea será sustentar el perfil de los pacientes que podrán beneficiarse de los nuevos fármacos.

Referencias

1. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. European Environment Agency; 2017. (Consultado el 29-06-2025.) Disponible en: <https://www.eea.europa.eu/policy-documents/resolution-adopted-by-the-general>.
2. Ministerio de Salud. Gob.pe. (Consultado el 29-06-2025.) Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/1127209-politica-nacional-multisectorial-de-salud-al-2030>.
3. Webster WP, Roberts HR, Thelin GM, Wagner RH, Brinkhous KM. Clinical use of a new glycine-precipitated antihemophilic fraction. *Am J Med Sci*. 1965;250:643-51.
4. Mannucci PM. AIDS, hepatitis and hemophilia in the 1980s: memoirs from an insider. *J Thromb Haemost*. 2003;1:2065-9.
5. Find local support. World Federation of Hemophilia; 2021. (Consultado el 29-06-2025.) Disponible en: <https://wfh.org/find-local-support/>.
6. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158.
7. Álvarez MT, Bernardo A, Berrueto R, Bonanad S, Butta N, et al. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Madrid: Arán; 2022. (Consultado el 29-06-2025.) Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones>
8. Rezende SM, Neumann I, Angchaisuksiri P, Awodu O, Boban A, Cuker A, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology. *J Thromb Haemost*. 2024;22:2629-52.
9. Ozelo MC, Antunes SV, Villaca PR, Oliveira LC, Pinto IS, Lorenzato CS, et al. Extended half-life recombinant factor VIII treatment of hemophilia A in Brazil: an expert consensus statement. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024;46:36-41.
10. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso profiláctico de emicizumab comparado con el concentrado de factor VIII en pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores contra el factor VIII. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 024DETS-IETSI-2023. Lima, Perú; 2023. Disponible en: <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2023/06/DICT-024-DETS-2023.pdf>.
11. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del turoctocog alfa pegol como profilaxis en pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia congénita severa, sin inhibidores, previamente tratados, con falla terapéutica al factor VIII plasmático, que presentan sangrados espontáneos o articulaciones diana. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 024-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI-EsSalud; 2024. Disponible en: <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2024/11/Dict-24-turoctocog-alfa-en-pediatricos-RVS-20.11.24FvpaFamrsMmcr.pdf>.
12. Fowler H, Lacey R, Keaney J, Kay-Jones C, Martlew V, Thachil J. Emergency and out of hours care of patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18:e126-31.
13. Vista de Consideraciones sobre los nuevos tratamientos para hemofilia [Internet]. Produccioncientificaluz.org. (Consultado el 29-06-2025.) Disponible en: <https://www.produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/38191/42254>.

Use of direct oral anticoagulants in pediatrics: special situations

C. Heleen van Ommen

Department Pediatric Hematology and Oncology, Sophia Children's Hospital Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands

Introduction

For many years, anticoagulant therapy in children with venous thromboembolism (VTE) relied on heparin, low-molecular-weight heparin (LMWH), and vitamin K antagonists¹. Over the past decade, direct oral anticoagulants (DOACs) have been evaluated in pediatric clinical trials for a range of indications². DOACs offer several advantages over traditional anticoagulants, including fixed dosing, fewer drug and food interactions, no need for routine monitoring, and a more predictable anticoagulant effect. Following the completion of phase 3 clinical trials in children with VTE, three DOACs have been approved for pediatric use in VTE by the regulatory authorities³⁻⁵. Subsequent trials have also explored the role of DOACs in VTE prevention among pediatric patients with leukemia and those with congenital or acquired heart disease⁶⁻⁹. As experience with DOACs in children grows, it remains essential to recognize pediatric-specific considerations that may limit their use in certain situations and populations. This abstract provides an overview of the pediatric DOAC VTE trial data and outlines situations where DOACs may be suboptimal or where additional evidence is needed when treating children with VTE.

Treatment of VTE

All pediatric DOAC VTE studies were open-label randomized controlled trials that compared each DOAC to standard-of-care (SOC) anticoagulants during a primary treatment phase of 3 months, with the option for extended

therapy when needed^{3-5,10}. A summary of the results of these trials is available in [figure 1](#). These trials showed that rivaroxaban, dabigatran, and apixaban were as safe and effective as standard of care, and these three drugs have been approved for use in pediatric VTE. Unfortunately, although edoxaban demonstrated comparable numerical efficacy and safety to standard of care treatment for pediatric VTE, it did not meet the predefined non-inferiority margin, based on adult studies, likely due to a lower-than-expected number of clinical events. Hence, edoxaban is not approved for use in pediatric VTE.

Specific considerations in treatment of VTE

Neonates and infants are underrepresented in DOAC phase 3 VTE studies. The DIVERSITY, EINSTEIN-Jr., and CANINES trials included a total of 125 infants under 2 years of age (35, 54, and 36 infants, respectively), with about two-thirds treated with DOACs³⁻⁵. Preterm neonates were excluded from both the DIVERSITY and EINSTEIN-Jr. studies, which required infants to be born at ≥ 37 weeks' gestation and to meet additional weight criteria: ≥ 2600 g plus at least 10 days of oral feeding in EINSTEIN-Jr., and above the third percentile for gestational age based on the World Health Organization growth standards in DIVERSITY^{3,4}. The CANINES study included neonates with a minimum weight of 2600 g at the time of randomization⁵. As such, the findings from these studies cannot be generalized to (pre)term

Correspondence:

C. Heleen van Ommen

E-mail: c.vanommen@erasmusmc.nl

Date of reception: 06-07-2025

Date of acceptance: 06-08-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000053

Disponible en línea: 01-10-2025

Hemost Trombos. 2025;2(Supl 2):45-48

www.revistahemostasiaytrombosis.com

neonates < 2600 g. And given the small number of infants enrolled overall, more data are needed on DOAC efficacy and safety in this age group.

Other patient groups which were underrepresented in the DOAC VTE trials included patients with renal and liver dysfunction. All DOACs undergo some degree of renal excretion, ranging from approximately 80% for dabigatran to 27% for apixaban, with rivaroxaban at 36%; impaired renal function can lead to drug accumulation and bleeding risks. Children with significant renal impairment were excluded from all studies, defined in DIVERSITY as an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 50 mL/min/1.73 m² or need for dialysis, and in EINSTEIN-Jr. as eGFR < 30 mL/min/1.73 m² or, for those under 1 year, serum creatinine above the 97.5th percentile^{3,4}. The CANINES study also excluded children with inadequate renal function at randomization⁵. Similarly, all three trials excluded patients with abnormal liver function, defined variably as persistent liver enzyme elevations (≥ 3 – $5\times$ the upper limit of normal) or hyperbilirubinemia. Thus, further research is needed to assess DOAC safety and efficacy in children with renal or liver dysfunction.

Heavy menstrual bleeding (HMB) is a potentially significant complication of anticoagulation in adolescent females with VTE, yet it has not been thoroughly evaluated in the pediatric phase 3 trials. Careful assessment of menstrual history, both past and present, is essential to identify and manage HMB effectively. In adult studies, rivaroxaban has been associated with a higher risk of HMB compared to warfarin, whereas dabigatran and apixaban appear to carry a lower risk^{11,12}. In the EINSTEIN-Jr. study, HMB was reported in 23 patients (7%) receiving rivaroxaban, compared to 5 patients (3%) in the SOC group. The DIVERSITY study did not report HMB outcomes separately^{3,4}.

Optimal management of DOACs around procedures has not been studied in children. In adults, perioperative DOAC management is guided by the bleeding risk of the procedure – categorized as minimal, low to moderate, or high. For minimal-risk procedures, DOACs may be continued or stopped on the day of the procedure. For low-to-moderate risk, DOACs are typically stopped 1 day before and resumed 1 day after. For high-risk procedures, they should be stopped 2 days before and resumed 2 days after. This approach results in low rates of thromboembolism (0.2–0.4%) and major bleeding (1–2%), with few delays or cancellations¹³. Another topic that still requires substantial research is the monitoring of DOACs. Although DOACs generally do not require

routine monitoring, it can be argued that certain patient groups may benefit from it; for example, children receiving total parenteral nutrition and neonates. Ultimately, due to the relatively recent introduction of DOACs, little is known about their long-term consequences in children.

Practical aspects of the use of DOACs

In children, all DOACs must be initiated only after a minimum of 5 days of parenteral anticoagulation, a requirement that differs from adult protocols for rivaroxaban and apixaban. This initial phase of parenteral anticoagulation was included in the pediatric studies to allow sufficient time for obtaining consent and randomizing participants. For apixaban, following the initial period of parenteral anticoagulation, a 7-day loading phase is required (equivalent to the adult dose of 10 mg twice daily), followed by a maintenance phase (equivalent to the adult dose of 5 mg twice daily)⁵. A loading phase after the initial parenteral anticoagulation is not required for rivaroxaban and dabigatran. One could envision that starting directly with a DOAC might be preferable in some children, such as clinically stable adolescents, to avoid the discomfort and burden of injections. In children over 50 kg, this approach may be feasible, although off-label, as adult dosing regimens for rivaroxaban or apixaban can be applied. However, in younger children, an appropriate initial loading dose has not yet been defined, and the safety and efficacy of this strategy remain uncertain. Conversely, initiating therapy with LMWH may be advantageous in critically ill children or children with underlying diseases, offering greater assurance of achieving therapeutic levels. Notably, the recommended dose of dabigatran in adolescents is 300 mg twice daily, which is twice the standard dose used in young adults (150 mg twice daily).

Unfortunately, specific pediatric oral formulations of anticoagulants are either not commercially available or are only accessible in select countries. In the DIVERSITY trial, dabigatran was studied as an oral solution for children under 12 months and as oral pellets for older children³. However, the oral solution for infants under 12 months is not commercially available. Since the pellets must be taken with soft foods, dabigatran can only be used starting at around 3 months of age, once infants are able to swallow such foods. Moreover, the pellets are not widely available across all regions. Rivaroxaban is formulated as an oral solution

	Duration prior parenteral anticoagulation	Studied drug	Comparison	Period	Major bleeding + CRNM bleeding	Recurrent Thrombosis
Einstein Jr	5-9 days	Rivaroxaban	SoC	3 mo	Riva 10/329 (3%) ^a SoC 3/162 (2%) ^b	Riva 4/335 (1%) SoC 5/165 (3%)
DIVERSITY	5-21 days	Dabigatran	SoC	3 mo	Dabi 4/176 (2%) SoC 2/90 (2%)	Dabi 81/177 (46%) ^g SoC 38/90 (42%)
Apixaban	Mean 4.8 days (SD 2.5)	Apixaban	SoC	3 mo	Apix 2/144 (1.4%) ^d SoC 1/74 (1.4%) ^d	Apix 4/143 (2.8%) SoC 2/74 (2.8%)
Hokusai Ped	-	Edoxaban	SoC	3 mo	Edox 3/145 (2.1%) SoC 5/141 (3.5%)	Edox 26/145 (17.9%) ^f SoC 31/141 (22.0%)

^a all CRNM bleeding
^b n=2 major bleeding, n=1 CRNM
^c complete thrombus resolution, free of recurrent VTE and VTE-related death
^d all CRNM bleeding
^e symptomatic recurrent VTE, death from VTE, and no change or extension
^f HR 1.01 (95% CI 0.594-1.719), p=0.9694
^g MH weighted difference, -0.04; 90% CI -0.14 to 0.07; p for noninferiority <0.0001

Figure 1. Phase 3 direct oral anticoagulant trials in children with venous thromboembolism.

for pediatric use, but again, its availability is limited by country. Similarly, pediatric formulations of apixaban have been developed but are also not universally accessible.

Before initiating treatment with DOACs, and annually thereafter if anticoagulation is continued long-term, assessment of liver and renal function is essential. DOACs are not recommended for use in children with renal failure, hepatic impairment, antiphospholipid syndrome, or mechanical heart valves, in line with adult guidelines and the exclusion criteria used in pediatric phase 3 trials. Clinicians should also remain vigilant for potential drug interactions, particularly with medications that induce or inhibit cytochrome P450 enzymes (affecting rivaroxaban and apixaban) or permeability glycoprotein (affecting rivaroxaban, apixaban, and dabigatran)¹⁴.

Conclusion

DOACs have expanded treatment options for pediatric VTE, showing safety and efficacy comparable to standard anticoagulation. However, their use in children remains constrained by evidence gaps and practical considerations. Further research is needed to guide their optimal use and to address outstanding

questions related to safety, monitoring, and management. Real-world observational registries, such as the Throm-PED registry coordinated by the International Pediatric Thrombosis Network, will be essential in advancing these efforts by providing comprehensive data on safety and effectiveness in routine clinical practice.

References

1. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandao LR, Capman T, et al. American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2:3292-316.
2. Bosch A, Olivieri M, Holzhauser S. The use of DOACs in pediatrics: current therapeutic and prophylactic indications, cardiac indications, and real-world evidence-a review. *Hamostaseologie.* 2025;45:89-101.
3. Halton J, Brandao LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2021;8:e22-33.
4. Male C, Lensing AW, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e18-27.
5. Medicine USNLo. Apixaban for the Acute Treatment of Venous Thromboembolism in Children: National Institutes of Health; 2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02464969?cond=Apixaban&term=thrombosis%20pediatric&rank=3>
6. McCrindle BW, Michelson AD, Van Bergen AH, Horowitz ES, Sandoval JP, Justino H, et al. Thromboprophylaxis for children post-fontan procedure: insights from the UNIVERSE Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021765.
7. O'Brien SH, Rodriguez V, Lew G, Newburger JW, Schultz CL, Orgel E, et al. Apixaban versus no anticoagulation for the prevention of venous thromboembolism in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia or lymphoma (PREVAPIX-ALL): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2024;11:e27-37.

8. Payne RM, Burns KM, Glatz AC, Male C, Donti A, Brandao LR, et al. Apixaban for prevention of thromboembolism in pediatric heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82:2296-309.
9. Portman MA, Jacobs JP, Newburger JW, Berger F, Grosso MA, Duggal A, et al. Edoxaban for thromboembolism prevention in pediatric patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:2301-10.
10. Medicine USNLo. Hokusai Study in Pediatric Patients with Confirmed Venous Thromboembolism (VTE): National Institutes of Health; 2025. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02798471?cond=-thrombosis%20and%20edoxaban%20and%20pediatric&rank=2>
11. Godin R, Marcoux V, Tagalakis V. Abnormal uterine bleeding in women receiving direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *Vascul Pharmacol.* 2017;93-5:1-5.
12. Huisman MV, Ferreira M, Feuring M, Fraessdorf M, Klok FA. Less abnormal uterine bleeding with dabigatran than warfarin in women treated for acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1775-8.
13. Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperative management of patients taking direct oral anticoagulants: a review. *JAMA.* 2024;332:825-34.
14. Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Blood.* 2018;132:2230-9.

Nuevos tratamientos farmacológicos en la tromboembolia venosa

José R. González-Porras

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Salamanca, España

La tromboembolia venosa (TEV), que abarca la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, sigue siendo una de las principales causas de morbilidad cardiovascular¹. Históricamente, el tratamiento anticoagulante se ha centrado en los antagonistas de la vitamina K (AVK), como la warfarina y el acenocumarol, y en las heparinas². Sin embargo, en los últimos años se ha producido una revolución terapéutica impulsada por el desarrollo de los anticoagulantes orales directos (ACOD).

Con el comienzo de la década de 2010 irrumpieron en el panorama clínico los ACOD, marcando un cambio radical en el tratamiento de la TEV. Fármacos como el dabigatrán (inhibidor directo de la trombina) y los inhibidores del factor Xa, como el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán, mostraron perfiles de seguridad y de eficacia comparables o superiores a los de los tratamientos clásicos, con el beneficio adicional de su administración fija, rápida acción, menor riesgo hemorrágico y ausencia de controles rutinarios como el INR (*International Normalized Ratio*). En apenas una década, los ACOD pasaron a ser la opción preferida en aproximadamente dos tercios de los pacientes con TEV. Los ensayos clínicos de fase III, como RECOVER³, EINSTEIN-DVT⁴, EINSTEIN-PE⁵, RECOVER-II⁶, AMPLIFY⁷ y HOKUSAI-VTE⁸, consolidaron el papel de los ACOD en la fase aguda de la TEV. Recientemente,

en el congreso de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) de 2025 se presentó el estudio COBRRA (*Comparison of Bleeding Risk Between Rivaroxaban and Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism*), que tuvo como objetivo comparar directamente el riesgo de sangrado asociado con apixabán y rivaroxabán en pacientes con TEV aguda. El estudio concluyó que, si bien ambos fármacos son eficaces en el tratamiento de la TEV, el apixabán se asoció con un menor riesgo de hemorragia mayor y de hemorragia clínicamente relevante no mayor en comparación con el rivaroxabán. Es una investigación innovadora, al ser el primer ensayo aleatorizado que compara directamente dos ACOD, apixabán y rivaroxabán, en el tratamiento de la TEV aguda. La reducción del riesgo de sangrado con apixabán (más del 50% menos que con rivaroxabán) fue considerada clínicamente significativa, lo que llevó a los autores del trabajo a recomendarlo como tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes⁹. No obstante, los resultados no son generalizables a otros contextos clínicos, como son la prevención secundaria de la TEV o la TEV asociada a cáncer.

Los ensayos clínicos EINSTEIN-EXT³, RE-MEDY¹⁰, RE-SONATE¹⁰, AMPLIFY-EXT¹¹ y EINSTEIN-CHOICE¹² reforzaron el papel de los ACOD (en comparación con los AVK y el ácido acetilsalicílico) en la prevención

Correspondencia:

José R. González-Porras
E-mail: jrgp@usal.es

Fecha de recepción: 06-07-2025

Fecha de aceptación: 06-08-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000057

Disponible en línea: 01-10-2025

Hemost Trombos. 2025;2(Supl 2):49-51

www.revistahemostasiaytrombosis.com

secundaria de la TEV. El estudio AMPLIFY-EXT evaluó la eficacia y la seguridad del apixabán en dosis reducida (2,5 mg) y estándar (5 mg), ambas dos veces al día, para la prevención extendida de la TEV tras completar 6 a 12 meses de anticoagulación inicial. Las dos dosis son eficaces para prevenir las recurrencias de TEV. La dosis reducida ofrece mejor tolerabilidad, lo que la convierte en una opción atractiva para terapia prolongada, especialmente en pacientes con riesgo de sangrado¹¹.

Los ACOD han demostrado utilidad en situaciones clínicas complejas de TEV, como la trombosis asociada al cáncer, la enfermedad renal avanzada o los eventos trombóticos en localizaciones poco habituales (como venas esplácnicas o cerebrales). Sin embargo, hay situaciones en las que estos fármacos no han mostrado eficacia suficiente, como es el caso del síndrome antifosfolípido¹³.

La investigación farmacológica en anticoagulación sigue avanzando rápidamente. Entre las estrategias más prometedoras se encuentran los fármacos inhibidores del factor XI. Se dispone de tres opciones farmacológicas para inhibir el factor XI: los oligonucleótidos antisentido que inhiben el factor XI (FXI-ASO), los anticuerpos monoclonales (abelacimab, osocimab) y las pequeñas moléculas (milvexian y asundexian) que han sido evaluadas en la prevención de la TEV tras cirugía ortopédica. En un ensayo clínico abierto con 300 participantes se compararon dos dosis de FXI-ASO (200 y 300 mg) con enoxaparina. El FXI-ASO redujo significativamente los niveles de factor XI sin afectar otros factores de la vía intrínseca. La dosis de 300 mg mostró una eficacia superior a la enoxaparina en la prevención de la TEV, con solo un 4% de incidencia frente al 30% del grupo que recibió enoxaparina, y con menor riesgo de sangrado¹⁴. El estudio de Verhamme et al.¹⁵ evaluó la eficacia y la seguridad del abelacimab, un anticuerpo monoclonal que inhibe el factor XI, en la prevención de la TEV tras una artroplastia total de rodilla. Es un ensayo clínico de fase II con 412 pacientes en el que se compararon tres dosis únicas intravenosas de abelacimab (30, 75 y 150 mg) frente a la enoxaparina. Los resultados mostraron que las dosis de 75 y 150 mg fueron significativamente superiores a la enoxaparina en la prevención de la TEV (5% y 4% vs. 22%). Además, el riesgo de sangrado fue bajo en todos los grupos, sin eventos hemorrágicos con la dosis más alta¹⁵.

El ensayo clínico FOXTROT evaluó la eficacia y la seguridad del osocimab, un anticuerpo monoclonal que inhibe el factor XIa, en la prevención de la TEV tras

una artroplastia total de rodilla¹⁶. En este estudio de fase II se compararon múltiples dosis de osocimab (administradas antes o después de la cirugía) con enoxaparina y apixabán. La dosis preoperatoria de 1,8 mg/kg de osocimab demostró superioridad frente a la enoxaparina en la prevención de la TEV, con tasas significativamente más bajas de eventos trombóticos. Además, el osocimab mostró un perfil de seguridad favorable, con baja incidencia de sangrado y buena tolerabilidad en todos los grupos. En el ensayo clínico FOXTROT, la comparación entre osocimab y apixabán fue de carácter exploratorio, no diseñada para establecer conclusiones definitivas. Aun así, se observaron resultados prometedores con osocimab tanto en prevención de la TEV como en el riesgo de sangrado¹⁶.

El estudio de Weitz et al.¹⁷ evaluó la eficacia y la seguridad del milvexián, un inhibidor oral del factor XIa, en la prevención de la TEV tras una artroplastia total de rodilla. En este ensayo clínico de fase II, 1242 pacientes fueron asignados a diferentes dosis de milvexián (25-200 mg una o dos veces al día) o a enoxaparina. Los resultados mostraron una relación dosis-respuesta significativa: las dosis más altas de milvexián (100 y 200 mg dos veces al día) redujeron la incidencia de TEV al 9% y 8%, respectivamente, frente al 21% con enoxaparina. Además, el perfil de seguridad fue favorable, con tasas similares de sangrado para el milvexián y la enoxaparina, y menor incidencia de eventos adversos graves¹⁷.

Los inhibidores del factor XII se consideran prometedores porque no afectan la hemostasia fisiológica, lo que podría reducir el riesgo de sangrado. La mayoría de los estudios están en fase preclínica o en fase I, por lo que aún no hay resultados definitivos en grandes poblaciones humanas.

Los resultados de los estudios con inhibidores del factor XI o del factor XII abren la puerta a terapias más precisas con menor riesgo de sangrado.

En paralelo, se está desarrollando la tecarfarina, un nuevo AVK que no se metaboliza por el sistema del citocromo P450, lo que reduce significativamente las interacciones en pacientes que reciben múltiples fármacos, en especial aquellos que afectan la enzima CYP2C9¹⁸.

Aunque los ACOD y los inhibidores del factor XI y del factor XII dominan la investigación actual en TEV, hay otros enfoques terapéuticos emergentes que están ganando atención. Entre las nuevas estrategias destacan los moduladores de la fibrinólisis, las terapias antiinflamatorias y antiplaquetarias, las terapias dirigidas a la estructura del trombo y los sistemas de liberación de

fármacos mediante nanopartículas que se activan en presencia de trombina o de fibrina, permitiendo una acción localizada y reduciendo los efectos sistémicos¹⁹.

En conclusión, el tratamiento de la TEV está viviendo una transformación profunda hacia la personalización, la seguridad y la eficiencia terapéutica. El futuro apunta a agentes más selectivos, reversibles y adaptados a cada perfil clínico, lo que exige una constante actualización por parte de los profesionales sanitarios.

Objetivos de aprendizaje

- Describir la evolución del tratamiento de la TEV.
- Analizar comparativamente la seguridad y la eficacia de los distintos ACOD.
- Explorar terapias emergentes para la TEV más allá de los ACOD.

Referencias

1. Wendelboe A, Weitz JI. Global health burden of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44:1007-11.
2. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep-vein thrombosis: towards the era of new anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2025 Jul 24:S1538-7836(25)00469-6. doi: 10.1016/j.jtha.2025.07.019. Online ahead of print.
3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-52.
4. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-510.
5. EINSTEIN-PE Investigators; Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-97.
6. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129:764-72.
7. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:25-6.
8. Hokusai-VTE Investigators; Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-15.
9. Chen V, Kovacs M, Cote B, Suryanarayan D, Wan T, Yeoe E, et al. Comparison of bleeding risk between rivaroxaban and apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism (COBRRA). Abstracts from the 2025 Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, June 21-25 2025. LB 01.1. Res Pract Thromb Haemost. 2025;9(Suppl S2):e102931. Disponible en: [https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379\(25\)00255-9/fulltext](https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379(25)00255-9/fulltext).
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:709-18.
11. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699-708.
12. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376:1211-22.
13. Bejjani A, Khairani CD, Assi A, et al. When Direct Oral Anticoagulants Should Not Be Standard Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Jan 23;83(3):444-465. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.038.
14. Büller HR, Bethune C, Bhanot S, Piazza G, Sadeghipour P, Talasz AH, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2015;372:232-40.
15. Verhamme P, Yi BA, Segers A, Salter J, Bloomfield D, Büller HR, et al. Abellacimab for prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2021;385:609-17.
16. Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, Berkowitz SD, Freitas MCS, Lassen MR, et al. Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty: the FOXTROT randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323:130-9.
17. Weitz JI, Strony J, Ageno W, Gailani D, Hylek EM, Lassen MR, et al. Milvexian for the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2021;385:2161-72.
18. Hohl EL, Jilma B. Tecarfarin: a novel vitamin K antagonist. *Thromb Haemost.* 2017;117:2009-11.
19. Singh S, Kumar P, Yadav SK, Jaffer FA, Reed GL. Recent pathophysiological insights are advancing the treatment of venous thromboembolism. *JACC Basic Transl Sci.* 2025;10:689-703.

Los inhibidores del factor XI en la prevención de la embolia de origen cardiaco en la fibrilación auricular

Eva Soler-Espejo, Faustino García-Candel y Vanessa Roldán-Schilling*

Sección de Hemostasia y Trombosis, Unidad Funcional de Referencia Regional de Hemofilia y otras Coagulopatías Congénitas, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Murcia, España

Panorama actual de la anticoagulación

Durante muchos años, los llamados fármacos anti-vitamina K (warfarina, acenocumarol) fueron los únicos anticoagulantes orales disponibles. Si bien eran eficaces, presentaban problemas importantes, como una gran variabilidad en la respuesta de los pacientes, la necesidad de controles periódicos y un riesgo elevado de sangrado, como consecuencia de sus múltiples sitios de acción. Por ello, en los últimos años se ha buscado un anticoagulante ideal, que actúe en un solo punto, que pueda administrarse en dosis fijas y no requiera monitoreo, minimizando así el riesgo de hemorragias. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) cumplen con estas características, aunque tanto la warfarina como los ACOD actúan en la fase final del sistema de coagulación. Los ACOD son pequeñas moléculas que inhiben directamente el sitio activo de la trombina o del factor Xa. Ofrecen una eficacia similar, mejor perfil de seguridad y la ventaja de su administración en dosis fijas sin necesidad de controles sistemáticos, por lo que las guías actuales los prefieren sobre los antagonistas de la vitamina K (AVK) en muchas indicaciones. Sin embargo, persisten desafíos clínicos, siendo el riesgo de hemorragia una de las principales preocupaciones. Además, existen limitaciones en su uso en poblaciones especiales, como los pacientes con insuficiencia renal, los portadores de catéter venoso central, los pacientes en oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y la mujeres embarazadas o en periodo de lactancia¹.

Entre las ventajas de los ACOD destacan:

- Menor riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con los AVK.
- Menos interacciones farmacológicas.
- No requieren monitorización sistemática.

No obstante, presentan limitaciones importantes:

- Eliminación renal, lo que restringe su uso en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Contraindicados en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas.
- Opciones limitadas para situaciones especiales, como embarazo, ECMO o catéteres venosos centrales².

A pesar de los avances, existe la necesidad de desarrollar anticoagulantes que:

- Reduzcan aún más el riesgo de complicaciones hemorrágicas.
- Tengan poca o nula eliminación renal.
- Sean eficaces en la prevención de la trombosis asociada a dispositivos médicos.

El anticoagulante ideal debería ser capaz de prevenir la trombosis sin aumentar el riesgo de sangrado, lo que ha llevado a explorar nuevas dianas terapéuticas en fases más iniciales de la cascada de la coagulación^{3,4}.

El factor XI como nueva diana terapéutica

Se ha observado que las personas con deficiencia congénita grave de factor XI están protegidas contra la

*Correspondencia:

Vanessa Roldán-Schilling
E-mail: vroidans@um.es

Fecha de recepción: 06-07-2025

Fecha de aceptación: 06-08-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000060

Disponible en línea: 01-10-2025

Hemost Trombos. 2025;2(Supl 2):52-54

www.revistahemostasiaytrombosis.com

trombosis y rara vez presentan sangrados graves o espontáneos. Grandes estudios genéticos han demostrado que niveles bajos de factor XI se asocian a menor riesgo trombótico, mientras que niveles elevados aumentan dicho riesgo. En modelos animales, inhibir el factor XI reduce la ocurrencia de trombosis tanto venosa como arterial sin incrementar el sangrado, a diferencia de lo que ocurre con los ACOD, en los que el riesgo de hemorragia aumenta con la dosis⁵.

Tradicionalmente, el sistema de coagulación se describía con una vía extrínseca, una intrínseca y una común. El sistema de contacto, activador de la vía intrínseca, se consideraba relevante solo *in vitro*, ya que su deficiencia no causaba síntomas, y se utilizaba principalmente en pruebas de laboratorio como el APPT.

La hemostasia y la trombosis son procesos distintos, pero relacionados. Ambos dependen de la generación de trombina y la formación de fibrina, pero sus rutas difieren. Cuando un vaso se daña, se genera factor tisular, que activa al factor VII, el cual a su vez activa al factor X, produciendo trombina y permitiendo la conversión de fibrinógeno en fibrina para sellar el vaso. La trombina activa también al factor IX, que junto con el factor VIII perpetúan el proceso hasta sellar completamente el vaso; el factor XI contribuye a consolidar el coágulo. En la trombosis, el factor tisular generado por la ruptura de una placa o por los monocitos no basta para formar un coágulo, requiriendo la activación secundaria del factor XI, que también puede ser activado por polifosfatos de plaquetas y neutrófilos, NET o dispositivos médicos. El factor XIIa propaga la coagulación activando al factor XI, lo que genera más trombina^{6,7}.

En el proceso de hemostasia, el papel del factor XI es secundario, siendo más relevante el eje de los factores VII, X y II. Sin embargo, en la trombosis, el factor XI desempeña un papel clave en la perpetuación y el crecimiento del trombo. Por ello, los inhibidores del factor XI han surgido como una prometedora estrategia para reducir la trombosis con menor riesgo de sangrado.

El factor XI media la amplificación de la trombina durante la formación del trombo, pero su inhibición no afecta los mecanismos primarios de coagulación. Esto permite:

- Una reducción del 50% de las complicaciones trombóticas en comparación con la enoxaparina en cirugía ortopédica.

- Una disminución del 60% de las hemorragias mayores en comparación con los anticoagulantes tradicionales.
- El mantenimiento de los tiempos de sangrado normales en estudios preclínicos.

Evidencia clínica y fármacos en desarrollo

Actualmente existen tres principales familias de inhibidores del factor XI en investigación clínica, cuyas características se resumen en la [tabla 1⁸](#).

Ensayos clínicos en fibrilación auricular **Asundexián (PACIFIC-AF y OCEANIC-AF)**

En el estudio PACIFIC-AF (fase II) se comparó el asundexián con el apixabán en pacientes con fibrilación auricular. Se evaluaron dos dosis de asundexián (20 y 50 mg diarios). Los resultados mostraron que el asundexián redujo significativamente los episodios de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante respecto al apixabán, sin aumentar los eventos trombóticos, pero el estudio no estaba diseñado para demostrar eficacia en la prevención de ictus⁹.

En el estudio doble ciego OCEANIC-AF (fase III) se incluyeron 14.810 pacientes con fibrilación auricular, que fueron asignados a recibir asundexián 50 mg una vez al día o apixabán estándar. El objetivo fue demostrar que el asundexián era al menos tan eficaz como el apixabán en la prevención del accidente cerebrovascular o la embolia sistémica, y superior en la reducción de las hemorragias mayores. Sin embargo, el ensayo se detuvo prematuramente porque el asundexián resultó ser inferior al apixabán en la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica (1,3% vs. 0,4%; *hazard ratio*: 3,79), aunque hubo menos hemorragias mayores (0,2% vs. 0,7%)¹⁰.

Milvexián (LIBREXIA-AF, en curso)

En el estudio LIBREXIA-AF (fase III), el milvexián, otro inhibidor oral del factor XIa, está siendo evaluado frente al apixabán en más de 15.000 pacientes con fibrilación auricular. El objetivo es demostrar no inferioridad en la prevención del ictus y de la embolia sistémica, y superioridad en la reducción de las hemorragias. La dosis seleccionada de milvexián es mayor que la del asundexián, lo que podría traducirse en una mayor eficacia, pero los resultados aún están pendientes¹¹.

Tabla 1. Inhibidores del factor XI en investigación clínica

	Anticuerpos monoclonales	Oligonucleótidos antisentido	Moléculas pequeñas
Mecanismo de acción	Bloquea la activación del factor XI o la actividad del factor XIa	Degrada el ARNm del factor XI y reduce su síntesis	Bloquea la actividad del factor XIa
Administración	Parenteral	Parenteral	Oral
Inicio/fin de acción	Rápido/lento (mes)	Lento/lento (mes)	Rápido/rápido (horas)
Aclaramiento Renal	No	No	Sí
Metabolismo Hepático	No	No	Sí
Ejemplos	Abelacimab	Ionis-factor XI	Ansundexián, milvexián
Comentarios	Alta adherencia No terapia puente Útil en diálisis Bajo riesgo de interacciones Reversión lenta	Alta adherencia Útil en diálisis Bajo riesgo de interacciones Reversión lenta Necesita terapia puente	Vía oral No terapia puente Reversión rápida Peor adherencia Riesgo de interacciones No es útil en diálisis

Abelacimab (AZALEA-TIMI 71 y LILAC-TIMI 76)

En el estudio AZALEA-TIMI 71 (fase II) se comparó el abelacimab (anticuerpo monoclonal subcutáneo mensual) con el rivaroxabán en pacientes con fibrilación auricular. El abelacimab redujo significativamente el sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante en comparación con el rivaroxabán, sin aumentar los eventos tromboticos, pero el estudio no estaba diseñado para demostrar eficacia en la prevención del ictus¹².

El estudio LILAC-TIMI 76 (fase III, en curso) está evaluando el abelacimab en pacientes con fibrilación auricular que no pueden recibir anticoagulantes convencionales, comparando su eficacia y seguridad frente a placebo¹³.

Conclusiones

Los ensayos en fibrilación auricular con inhibidores del factor XI han demostrado un perfil de seguridad hemorrágica superior, pero la eficacia en la prevención de eventos tromboembólicos aún no iguala a la de los anticoagulantes estándar, según los datos disponibles hasta la fecha.

La terapia anticoagulante en la fibrilación auricular está en constante evolución. Los inhibidores del factor XI representan una prometedora alternativa para cubrir las necesidades no satisfechas por los ACOD, especialmente en pacientes con alto riesgo de sangrado o con contraindicaciones para los tratamientos actuales.

La investigación en curso determinará su papel definitivo en la práctica clínica y su potencial para transformar el manejo de la anticoagulación en la fibrilación auricular.

Referencias

1. Fredenburgh JC, Weitz JI. Factor XI as a target for new anticoagulants. *Hamostaseologie*. 2021;41:104-10.
2. Bejjani A, Khairani CD, Assi A, Piazza G, Sadeghipour P, Talasaz AH, et al. When direct oral anticoagulants should not be standard treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83:444-65.
3. Hsu C, Hutt E, Bloomfield DM, Gailani D, Weitz JI. Factor XI inhibition to uncouple thrombosis from hemostasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:625-31.
4. Cohen O, Santagata D, Agno W. Novel horizons in anticoagulation: the emerging role of factor XI inhibitors across different settings. *Haematologica*. 2024;109:3110-24.
5. Weitz JI, Fredenburgh JC. 2017 Scientific Sessions Sol Sherry Distinguished Lecture in Thrombosis: Factor XI as a target for new anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:304-10.
6. Verstraete A, Engelen MM, Van Edom C, Vanassche T, Verhamme P. Reshaping anticoagulation: factor XI inhibition in thrombosis management. *Hamostaseologie*. 2024;44:49-58.
7. Capodanno D, Alexander JH, Bahit MC, Eikelboom JW, Gibson CM, Goodman SG, et al. Factor XI inhibitors for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2025 Mar 31. doi: 10.1038/s41569-025-01144-z. Online ahead of print.
8. Koulas I, Spyropoulos AC. A review of FXIa inhibition as a novel target for anticoagulation. *Hamostaseologie*. 2023;43:28-36.
9. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, et al.; PACIFIC-AF Investigators. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*. 2022;399:1383-90.
10. Piccini JP, Patel MR, Steffel J, Ferdinand K, Van Gelder IC, Russo AM, et al.; OCEANIC-AF Steering Committee and Investigators. Asundexian versus apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2025;392:23-32.
11. Jain SS, Mahaffey KW, Pieper KS, Shimizu W, Potpara T, Ruff CT, et al.; LIBREXIA AF Trial Investigators and Committees. Milvexian vs apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: the LIBREXIA atrial fibrillation trial rationale and design. *Am Heart J*. 2024;277:145-58.
12. Ruff CT, Patel SM, Giugliano RP, Morrow DA, Hug B, Kuder JF, et al.; AZALEA-TIMI 71 Investigators. Abelacimab versus rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2025;392:361-71.
13. Raffo C, Di Leo G, Capodanno D. Factor XI inhibitors and atrial fibrillation: imminent breakthrough or false start? *Eur Heart J Suppl*. 2025;27(Suppl 3):iii46-53.



SETH

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA